



UNIVERSIDADE DE LISBOA

Faculdade de Medicina Veterinária

ESTUDO RETROSPETIVO DA UTILIZAÇÃO DO FOSFATO DE TOCERANIB NUMA  
AMOSTRA DE 38 DOENTES ONCOLÓGICOS CANINOS

ANA PATRÍCIA MENDES FLORINDO

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutora Maria Manuela Grave Rodeia

Espada Niza

Doutora Berta Maria Fernandes Ferreira

São Braz

Dra. Patrícia Jorge Lopes

ORIENTADORA

Dra. Patrícia Jorge Lopes

CO-ORIENTADORA

Doutora Anabela de Sousa Santos da

Silva Moreira

2018

LISBOA

---





UNIVERSIDADE DE LISBOA

Faculdade de Medicina Veterinária

ESTUDO RETROSPETIVO DA UTILIZAÇÃO DO FOSFATO DE TOCERANIB NUMA  
AMOSTRA DE 38 DOENTES ONCOLÓGICOS CANINOS

ANA PATRÍCIA MENDES FLORINDO

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutora Maria Manuela Grave Rodeia

Espada Niza

Doutora Berta Maria Fernandes Ferreira

São Braz

Dra. Patrícia Jorge Lopes

ORIENTADORA

Dra. Patrícia Jorge Lopes

CO-ORIENTADORA

Doutora Anabela de Sousa Santos da

Silva Moreira

2018

LISBOA

---

## DECLARAÇÃO

Nome: Ana Patrícia Mendes Florindo

Endereço eletrónico: anapatricia1993@hotmail.com

Telefone: 936979291

Número do Bilhete de Identidade: 14350934

Título: Dissertação

Estudo retrospectivo da utilização do fosfato de toceranib numa amostra de 38 doentes oncológicos caninos

Orientadora:

Dra. Patrícia Lopes

Co-orientadora:

Doutora Anabela de Sousa Santos da Silva Moreira

Ano de conclusão: 2018

Designação do Mestrado:

Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTA TESE/TRABALHO APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.

Faculdade de Medicina Veterinária da ULisboa, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Assinatura:\_\_\_\_\_

*Ao André e à Rita,*

## Agradecimentos

Em primeiro lugar quero agradecer aos meus pais que são um exemplo de determinação e coragem, e que sem eles eu não teria concretizado este sonho.

Ao André por me trazeres a razão, seres a minha inspiração e o meu equilíbrio. Que apesar de seres o meu mano mais novo, eu quando for grande quero ser como tu!

Quero agradecer ao Dr. Jorge Cid pela possibilidade de estagiar no Hospital Veterinário do Restelo e às Dras. Ana Eiras e Patrícia Lopes por me terem introduzido neste mundo da oncologia. Um agradecimento especial à Dra. Patrícia Lopes por me ter incentivado e ajudado na escolha do tema e pelos ensinamentos transmitidos. Aos restantes médicos, enfermeiros e auxiliares um grande obrigado por tudo aquilo que me ensinaram e pela paciência com que o fizeram. Aos meus colegas estagiários, obrigada por todo o apoio, motivação, boa disposição e alegria constante.

À professora Anabela por todos os conhecimentos transmitidos, pelo incentivo, disponibilidade, compreensão e simpatia.

Ao professor Telmo pela preciosa ajuda na parte estatística e por se mostrar sempre disponível para dois dedos de conversa.

À Rita, Leonor e Sara porque são as melhores pessoas que conheço, a minha lufada de ar fresco, o meu levitar no pensamento. Obrigada pelo chão, pelo tecto, pelo abacateiro. Ajudam-me a ser uma pessoa melhor. Um obrigado especial à Rita por me ter guiado e ter aturado incondicionalmente!

À Elisabete pela força da natureza que é e que me inspira na ação.

À Cláudia, Sofia Louro, Adriana, Raquel e Ester um grande obrigado pela vossa amizade, apoio e animação, que tornaram este percurso bem mais fácil.

À Sofia Santos, Jessica e Mónica obrigada por todos os momentos passados, pelos risos e parvoíces constantes.

À Ana Sofia por me dar uns pares de estalos quando eu preciso, obrigada por estares sempre cá.

À Helena por todos estes anos de optimismo, incentivo e amizade.

# Resumo

## **Estudo retrospectivo da utilização do fosfato de toceranib numa amostra de 38 doentes oncológicos caninos**

A terapêutica oncológica tem vindo a evoluir ao longo dos anos com o objetivo de encontrar estratégias terapêuticas mais direcionadas para as células neoplásicas e com menos efeitos adversos. O fosfato de toceranib (Palladia®) faz parte do grupo dos inibidores das tirosina-cinases, e está indicado para o tratamento de mastocitomas. No entanto, tem sido utilizado noutras neoplasias, sob a forma de tratamento paliativo, como por exemplo, em carcinomas e quemodectomas.

Foi realizado um estudo com o objetivo de caracterizar a utilização deste fármaco. Para isso, procedeu-se a uma análise retrospectiva da totalidade dos casos clínicos de canídeos submetidos à terapêutica com o toceranib, do Hospital Veterinário do Restelo e do Hospital Escolar da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa, durante o período de Março de 2013 a Maio de 2017.

Constatou-se que a terapêutica com o toceranib foi mais utilizada em fêmeas (52,6%), com uma idade mediana de 12 anos. Quanto ao tipo de tumor verificou-se que a administração deste fármaco ocorreu mais frequentemente em carcinomas (44,7%), a maioria dos animais em estudo apresentou metástases (55%) e 50% não tinham realizado tratamento prévio.

Este fármaco foi escolhido como primeira opção terapêutica em animais com idade superior a 14 anos e com metástases. Verificou-se que em 47,3% a dose administrada variou entre 2-3mg/kg, dose inferior à Dose Máxima Tolerada e a maioria dos animais realizou este fármaco em associação (68,4%).

Apesar de estar descrito uma baixa frequência de efeitos adversos com este tipo de fármaco, esta terapêutica não é isenta de toxicidade, tal como foi comprovado com este estudo. Verificou-se uma predominância de efeitos gastrointestinais (90,3%) e hematopoiéticos (80%), apesar de não se descartar a hipótese dos efeitos observados poderem não estar associados exclusivamente ao fosfato de toceranib mas sim ao tipo de tumor, estado clínico do animal e aos fármacos utilizados em associação.

**Palavras-chave:** Inibidores das tirosina cinases, fosfato de toceranib, oncologia, efeitos adversos.

# Abstract

## Retrospective study of toceranib's phosphate use in 38 canine cancer patients

Oncological therapy has been evolving over the years with the aim of finding therapeutic strategies more directed to the neoplastic cells and with fewer consequences to other systems (adverse effects). Toceranib phosphate (Palladia®) is a tyrosine kinase inhibitor approved for the treatment of mastocytomas. However, it has been used in other neoplasias, in the form of palliative treatment, for example in carcinomas and chemodectomes.

This study aimed to describe the use of this drug in a sample of dogs with neoplasia. For this, a retrospective analysis of all dogs submitted to toceranib, from Veterinary Hospital of Restelo and the Hospital of the Faculty of Veterinary Medicine of the University of Lisbon was carried out during the period from March 2013 to May 2017.

It was found that toceranib phosphate therapy was usually adopted in females (52,6%), with a median age of 12 years. Relative to the neoplasia, the administration of this drug occurred frequently in carcinomas (44,7%), most of the animals under study had metastases (55%) and 50% hadn't done previous treatment. This drug was chosen as the first therapeutic alternative in animals aged over 14 years and with metastases. It was found that in 47,3% doses were administered between 2-3 mg/kg, below the Maximum Tolerated Dose and most of the animals do this drug in association (68,4%).

Although a low frequency of adverse effects with this type of drug has been described, this therapy is not free of toxicity, as evidenced by this study. There was a predominance of gastrointestinal (90,3%) and hematopoietic (80%) effects, although the hypothesis of observed effects may not be associated exclusively with toceranib, but rather with tumor type, clinical condition of the animal and drugs used in association.

**Keywords:** Tyrosine Kinase Inhibitors, toceranib phosphate, oncology, adverse effects



# Índice Geral

|  |             |
|--|-------------|
| <b>Agradecimentos.....</b>   | <b>ii</b>   |
| <b>Resumo .....</b>  | <b>iii</b>  |
| <b>Abstract.....</b>   | <b>iv</b>   |
| <b>Índice Geral .....</b>  | <b>v</b>    |
| <b>Índice de Figuras .....</b>   | <b>viii</b> |
| <b>Índice de Gráficos.....</b>   | <b>viii</b> |
| <b>Índice de Tabelas.....</b>  | <b>viii</b> |
| <b>Lista de Abreviaturas e Siglas .....</b>                              | <b>ix</b>   |
| <b>I. Descrição das atividades desenvolvidas durante o estágio .....</b> | <b>1</b>    |
| <b>II. Revisão bibliográfica.....</b>                                    | <b>4</b>    |
| 1. Introdução .....  | 4           |
| 2. Diagnóstico e estadiamento das neoplasias.....                        | 5           |
| 3. Abordagem terapêutica ao doente oncológico.....                       | 6           |
| 3.1. Quimioterapia – conceitos gerais.....                               | 7           |
| 3.1.1. Objetivos do tratamento.....                                      | 8           |
| 3.1.1.1. Terapêutica paliativa .....                                     | 8           |
| 3.1.1.2. Terapêutica curativa .....                                      | 8           |
| 3.1.2. Modalidades Terapêuticas.....                                     | 8           |
| 3.1.3. Fases do tratamento.....  | 9           |
| 3.1.4. Resposta à terapêutica.....                                       | 9           |
| 3.2. Quimioterapia convencional.....                                     | 10          |
| 3.2.1. Indicações .....  | 11          |
| 3.2.2. Mecanismo de ação.....  | 11          |
| 3.2.3. Associações farmacológicas.....                                   | 13          |
| 3.2.4. Efeitos adversos .....  | 14          |
| 3.2.5. Resistência.....  | 15          |
| 3.3. Quimioterapia metronômica.....                                      | 15          |
| 3.3.1. Mecanismo de ação e fármacos .....                                | 16          |

|   |           |
|---|-----------|
| 3.4. Quimioterapia dirigida .....   | 18        |
| 3.4.1. Mecanismo de ação.....   | 18        |
| 3.4.2. Fármacos e protocolos .....  | 20        |
| 3.4.2.1. Toceranib (Palladia ®).....  | 21        |
| 3.4.2.2. Masitinib (Masivet ®) .....  | 22        |
| 3.4.2.3. Imatinib (Glivec ®) .....  | 22        |
| 3.4.3. Indicações terapêuticas .....  | 23        |
| 3.4.4. Associações farmacológicas.....  | 24        |
| 3.4.5. Efeitos adversos .....   | 25        |
| 3.4.5.1. Fatores predisponentes .....   | 28        |
| 3.4.5.2. Controlo dos Efeitos Adversos.....                                       | 28        |
| 3.4.6. Resistência .....  | 30        |
| 3.4.7. Utilização segura de fármacos citotóxicos administrados por via oral ..... | 30        |
| 4. Importância do tratamento paliativo .....                                      | 32        |
| <b>III. Estudo retrospectivo .....</b>  | <b>33</b> |
| 1. Objetivos .....  | 33        |
| 2. Materiais e métodos .....  | 33        |
| 2.1. Critérios de inclusão .....  | 33        |
| 2.2. Identificação dos doentes e colheita de dados.....                           | 33        |
| 2.3. Caracterização da amostra .....  | 34        |
| 2.3.1. Parâmetros relativos ao animal.....  | 34        |
| 2.3.2. Parâmetros relativos à neoplasia .....                                     | 34        |
| 2.3.3. Parâmetros relativos à terapêutica prévia .....                            | 34        |
| 2.4. Protocolo Terapêutico.....   | 34        |
| 2.4.1. Dose .....   | 34        |
| 2.4.2. Frequência de administração.....   | 34        |
| 2.4.3. Associação ou não com outros fármacos.....                                 | 34        |
| 2.5. Efeitos Adversos.....  | 35        |
| 2.6. Medidas de controlo dos efeitos adversos .....                               | 36        |
| 2.7. Análise estatística.....   | 36        |

|            |   |           |
|------------|---|-----------|
| 3.         | Resultados .....  | 37        |
| 3.1.       | Caracterização da amostra.....                              | 37        |
| 3.1.1.     | Parâmetros relativos ao animal .....                        | 37        |
| 3.1.2.     | Parâmetros relativos à neoplasia.....                       | 38        |
| 3.1.3.     | Parâmetros relativos à terapêutica prévia.....              | 38        |
| 3.2.       | Protocolo Terapêutico.....                                  | 39        |
| 3.2.1.     | Dose .....  | 39        |
| 3.2.2.     | Frequência .....  | 39        |
| 3.2.3.     | Associações com outros fármacos .....                       | 39        |
| 3.3.       | Efeitos Adversos.....                                       | 40        |
| 3.3.1.     | Gastrointestinais.....                                      | 42        |
| 3.3.2.     | Hematopoiéticos.....  | 42        |
| 3.3.3.     | Outros efeitos adversos.....                                | 43        |
| 3.3.4.     | Ocorrência dos efeitos adversos em função do protocolo..... | 44        |
| 3.4.       | Controlo dos efeitos adversos .....                         | 46        |
| 4.         | Discussão.....  | 47        |
| 5.         | Conclusão .....   | 53        |
| <b>IV.</b> | <b>Bibliografia.....</b>                                    | <b>54</b> |
| <b>V.</b>  | <b>Anexos .....</b>   | <b>61</b> |

## Índice de Figuras

|   |    |
|---|----|
| Figura 1 – Mecanismos de ação dos fármacos quimioterápicos (adaptado de Gustafson & Page, 2013). .....        | 12 |
| Figura 2 - Alvos da quimioterapia metronômica (adaptado de André, Carré, & Pasquier, 2014). .....             | 17 |
| Figura 3 – Mecanismo de ação de um recetor das tirosina-cinases (adaptado de Cancer Research UK, 2018). ..... | 19 |
| Figura 4 – Inibição provocada pelos inibidores das tirosina-cinases (ITC) .....                               | 20 |

## Índice de Gráficos

|  |    |
|--|----|
| Gráfico 1 - Frequência relativa e absoluta das doses utilizadas .....              | 39 |
| Gráfico 2 – Distribuição dos sinais gastrointestinais pela amostra em estudo. .... | 42 |
| Gráfico 3 – Distribuição dos sinais hematopoiéticos pela amostra em estudo.....    | 43 |

## Índice de Tabelas

|   |     |
|---|-----|
| Tabela 1 - Inibidores dos recetores de tirosina-cinase utilizados em medicina veterinária (Adaptado de London, 2009). .....           | 21  |
| Tabela 2 - Classificação dos efeitos adversos hematopoiéticos e hepáticos quanto à gravidade (adaptado de VCOG-CTCAE, 2011).....      | 36  |
| Tabela 3 – Distribuição das raças presentes na amostra em estudo.....   | 367 |
| Tabela 4 – Tipo de carcinomas observados .....  | 378 |
| Tabela 5 – Associações terapêuticas com o toceranib.....  | 40  |
| Tabela 6 – Frequência absoluta e relativa dos efeitos adversos observados pelos tutores e Médico Veterinário no ato de consulta. .... | 40  |
| Tabela 7 - Frequência absoluta e relativa dos efeitos adversos identificados pelas análises sanguíneas. ....                          | 411 |
| Tabela 8 - Frequência absoluta e relativa da combinação dos efeitos adversos .....  | 41  |
| Tabela 9 – Frequência absoluta e relativa dos efeitos adversos em função do protocolo (dose, frequência e associação) .....           | 45  |
| Tabela 10 – Frequência absoluta e relativa das medidas utilizadas para o controlo dos efeitos adversos.....                           | 46  |

## Lista de Abreviaturas e Siglas

ADN - Ácido Desoxirribonucleico  
AINES - Anti-inflamatórios não esteroides  
ALT - Alanina aminotransferase  
ARN - Ácido Ribonucleico  
ATP - Adenosina Trifosfato  
Bcr-Abl - *Breakpoint cluster region-abelson*  
CHOP - Ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisolona  
COP - Ciclofosfamida, vincristina e prednisolona  
Cox - Ciclooxygenases  
CSF1R - Recetor do fator estimulador de colónias 1  
EOD – em dias intercalados, *Every Other Day*  
EPI – Equipamento de proteção individual  
EV - Via endovenosa  
FAS - Fosfatase Alcalina Sérica  
FGF - Fator de Crescimento dos Fibroblastos  
FGFR - Recetor do fator de crescimento dos fibroblastos  
GI - Aparelho gastrointestinal  
GIST – Tumor do Estroma Gastrointestinal  
HVR – Hospital Veterinário do Restelo  
IECAS - Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina  
ITC - Inibidores das tirosina-cinases  
LCR – Líquido Cefalorraquidiano  
PAAF – Punção Aspirativa por Agulha Fina  
PARR - *Polymerase Chain Reaction for Antigen Receptor Rearrangement*  
PCR - Reação de polimerização em cadeia  
PDGF - Fator de Crescimento Derivado das Plaquetas  
PDGFR $\beta$  - Recetor do fator de crescimento derivado das plaquetas  $\beta$   
PO - Via oral  
QM - Quimioterapia metronómica  
RET - Recetor do gene rearranged during transfection  
RTC - Recetores das tirosina-cinase  
SAmE - S-Adenosilmetionina  
SID – Administrar a cada 24 horas  
SNC – Sistema Nervoso Central  
SQS – Segundas, quartas e sextas

SRD – Sem raça definida

TC – Tomografia Computorizada

TSA – Teste de Sensibilidade a Antibióticos

VCOG - *Veterinary Cooperative Oncology Group*

VEGF - Fator de Crescimento Vascular Endotelial

VEGFR - Recetor do fator de crescimento vascular endotelial

## **I. Descrição das atividades desenvolvidas durante o estágio**

O estágio curricular foi realizado no Hospital Veterinário do Restelo (HVR), na área de clínica e cirurgia de animais de companhia e exóticos, sob a orientação da Dra. Patrícia Lopes, e coorientação da Prof. Dra. Anabela Moreira, durante o período de 6 meses, compreendidos entre 5 de Setembro de 2016 e 26 de Março de 2017, perfazendo aproximadamente 1168 horas.

O HVR é um hospital de referência na área da grande Lisboa que se encontra aberto 24h por dia, todos os dias da semana incluindo feriados e fins de semana. Para além dos departamentos de medicina interna e cirurgia, o hospital possui médicos veterinários associados a diferentes áreas específicas, nomeadamente, dermatologia, cardiologia, oftalmologia, oncologia, neurologia, ortopedia, comportamento, animais exóticos e imagiologia. No que diz respeito à área de imagiologia realizam-se radiografias, ecografias, ecocardiografias, endoscopias e tomografia computadorizada (TC).

Durante o período de estágio foram realizadas rotações quinzenais pelas diferentes áreas, onde se acompanhava um médico veterinário, que incluíram turnos diurnos, noturnos, fins de semana e feriados, apresentando os turnos diurnos 8 ou 12 horas e os turnos noturnos cerca de 16 horas. Assim, tornou-se possível passar por todas as especialidades previamente descritas e ainda pelo internamento.

Na área de medicina interna foi possível acompanhar consultas de natureza variada tais como, primeira consulta, consultas de medicina preventiva (vacinação, desparasitação e consultas de rotina), consultas de seguimento, de referência, de segunda opinião, urgências e assistiu-se a consultas feitas ao domicílio. Durante o período de consulta acompanhou-se o clínico na elaboração da anamnese, realização do exame físico e de exames complementares de diagnóstico. Também houve oportunidade de acompanhar alguns procedimentos terapêuticos mais específicos como quimioterapia, hemodiálise, diálise peritoneal e acupuntura.

Na área de Imagiologia foi possível acompanhar a realização de radiografias, ecografias, ecocardiografias, endoscopias, rinoscopias e TC. Relativamente às radiografias colaborou-se na contenção e posicionamento dos animais, bem como, na interpretação e discussão dos resultados obtidos nestes exames, tendo sido realizadas radiografias simples, com contraste e ainda a de despiste oficial de displasia de anca. No que diz respeito à TC colaborou-se na indução e manutenção da anestesia para a realização do procedimento, na preparação e administração de líquido de contraste, no posicionamento do animal e observou-se a realização de colheita e processamento do líquido cefalorraquidiano (LCR).

Nas ecografias, incluindo ecocardiografias e ecografias oculares, participou-se na contenção e posicionamento dos animais e colaborou-se em procedimentos ecoguiados como a cistocentese, punção aspirativa com agulha fina (PAAF), toracocentese, pericardiocentese e abdominocentese. Foi ainda possível assistir a rinoscopias e endoscopias com a finalidade de realização de biopsias ou remoção de corpos estranhos.

Na cirurgia fez-se o seguimento do animal ao longo de todas as etapas, que incluem, exames pré-cirúrgicos, anestesia, cirurgia propriamente dita e recobro. Desempenhou-se o papel de ajudante de cirurgião ou de cirurgião circulante, conforme as ocasiões, tendo sido possível observar e participar em diversos tipos de cirurgias: cirurgias de tecidos moles (ovariohisterectomias, orquiectomias, resolução de piómetras, laparotomias exploratórias, remoção de nódulos, enterectomias, colocação de tubos esofágicos e colocação de bypass ureteral subcutâneo), ortopedia (resolução de fracturas, resolução de rotura de ligamento cruzado), neurologia (resolução de hérnias discais por hemilaminectomia), odontologia (destartarização e extração dentária).

No internamento, onde existem áreas independentes para gatos, cães, animais exóticos e doenças infecto-contagiosas, foi possível acompanhar a evolução de cada animal através da discussão permanente dos casos clínicos com o médico responsável, monitorização regular dos animais com a realização do exame físico e exames complementares necessários. Houve a possibilidade de preparação e administração de medicamentos por via oral, subcutânea, intramuscular e endovenosa, colheita de amostras biológicas para análise (sangue, urina, fezes e pêlos), colocação de cateteres endovenosos, algaliações, cálculo e administração de fluidoterapia, oxigenoterapia, monitorização de transfusões de sangue, prestou-se auxílio no tratamento de feridas, elaboração de pensos, bem como, na alimentação, passeios e cuidados de higiene. Realizou-se ainda o acompanhamento do médico durante as comunicações ao tutor sobre o estado de saúde do animal, e na preparação e realização de altas clínicas.

Foram ainda observadas diversas consultas de animais exóticos permitindo adquirir algum contacto com estes novos animais de companhia. Existiu a possibilidade de executar a contenção destes animais, realizar exames físicos e exames complementares, tais como, radiografias, ecografias abdominais, ecocardiografias, TC e lavagens broncoalveolares. Observaram-se também cirurgias, como por exemplo, ovariohisterectomia a coelha e amputação de membros a aves. Foi ainda possível auxiliar no nivelamento dentário de lagomorfos.

A componente laboratorial esteve frequentemente presente sendo possível executar e interpretar determinados procedimentos, tais como, hemograma, análises bioquímicas sanguíneas, ionograma, microhematócrito, provas de coagulação, utilização do refractómetro para determinação de densidade urinária e proteínas totais, testes rápidos de diagnóstico e tipificação sanguínea, urianálise e uroculturas e testes de sensibilidade a



antibióticos (TSA). Era habitual a observação ao microscópio óptico de esfregaços sanguíneos e lâminas de citologia.

Durante o estágio, os estagiários tiveram ainda a oportunidade de participar em formações e *workshops* realizados pelos diferentes médicos do hospital, sobre os temas de: gestão e orientação clínica em consulta, exame oftalmológico na clínica geral, electrocardiografia, oncologia, displasia da anca e sinfisiódese, fluidoterapia, urgências, monitorização anestésica, vacinação em cães e gatos, doença renal crónica, comportamento, bem como, foi possível assistir a “*jornal clubs*” e formações realizadas por pessoas externas ao hospital que visavam a atualização de conhecimentos, como por exemplo, acerca de nutrição parentérica e novas estratégias de vacinação de leishmaniose. Era frequente a apresentação e discussão de casos clínicos pelos estagiários.

O estágio no HVR revelou-se uma experiência bastante enriquecedora, tanto a nível profissional como pessoal, uma vez que permitiu uma integração e aprofundamento dos conhecimentos teóricos e práticos adquiridos ao longo do curso, um aperfeiçoamento de competências relativas ao trabalho em equipa e da interação em consulta e em contexto hospitalar.

## **II. Revisão bibliográfica**

### **1. Introdução**

Atualmente a doença oncológica constitui uma das principais preocupações de saúde nos animais de companhia (Dobson, 2010). De facto, o aumento da esperança de vida dos animais aliada a uma maior procura de cuidados médicos por parte dos tutores, conduz a um aumento no número de diagnósticos de neoplasias (Withrow, Vail & Page, 2013).

A oncologia representa um desafio no exercício da medicina veterinária atual, incluindo etapas desde o diagnóstico da doença até ao seu tratamento, passando pela gestão de expectativas dos tutores (Withrow, Vail & Page, 2013).

A escolha do tratamento de um doente oncológico deve ter em consideração aspetos relacionados com a doença, com o animal e com os tutores (Couto, 2014; Frimberger & Moore, 2017). Relativamente à doença, é fundamental a realização de um diagnóstico definitivo do tumor, de modo a determinar o seu comportamento biológico, e o estadiamento clínico da doença. No que diz respeito ao animal, é necessário, antes do início do tratamento, uma avaliação do estado de saúde geral de modo a detetar condições que podem afetar a esperança de vida, como por exemplo a presença de doenças sistémicas. No caso particular da quimioterapia, devem ter-se em consideração a presença de insuficiência hepática, cardíaca ou renal, que vão levar a uma adaptação dos protocolos terapêuticos e condições que devem ser resolvidas antes do começo da quimioterapia (como por exemplo, infeção do trato urinário subclínica) (Frimberger & Moore, 2017).

As questões relacionadas com os tutores são de extrema importância, já que ele é fundamental no acompanhamento do animal em tratamento, e por isso o Médico Veterinário deverá informa-lo acerca do diagnóstico, prognóstico, opções terapêuticas, custos, e prós e contras dos tratamentos possíveis, de modo a que este possa refletir sobre a situação. Um tutor informado torna-se mais cooperante na realização dos tratamentos prescritos e na monitorização do animal (Lana & Dobson, 2010; Couto, 2014; Frimberger & Moore, 2017).

Independentemente da terapêutica a instituir o Médico Veterinário deve procurar manter a qualidade de vida dos animais num nível aceitável, e quando possível proporcionar o máximo de longevidade do animal (North & Banks, 2009; Woods, 2010).

## 2. Diagnóstico e estadiamento das neoplasias

Quando se suspeita de um processo neoplásico, a determinação do tipo de tumor serve como base aos passos seguintes do tratamento de um doente oncológico (Biller et al., 2016). Um diagnóstico preciso providencia um ponto de partida para a seleção do melhor tratamento a adotar (Scase & Dobson, 2011).

A colheita de amostras para avaliação citológica e histopatológica, através das técnicas de aspiração por agulha fina ou biópsia, respectivamente, vão permitir o diagnóstico (Biller et al., 2016).

A histopatologia dá informações acerca da estrutura dos tecidos e do grau do tumor, resultados que não são obtidos pela citologia. O grau do tumor é importante porque pode orientar na escolha do tratamento e fornecer informações de prognóstico (Biller et al., 2016). Adicionalmente, podem ser realizados testes auxiliares de diagnóstico quando a análise histopatológica não forneceu os resultados definitivos necessários. Estes têm como objetivo providenciar informações suplementares de prognóstico ou identificar potenciais alvos terapêuticos. Como exemplos destes testes incluem-se os marcadores de proliferação, colorações especiais de tecidos, reação de polimerização em cadeia (PCR), PARR (*polymerase chain reaction for antigen receptor rearrangement*, para o caso de linfoma) e citometria de fluxo. No caso do linfoma, o conhecimento do fenótipo dos linfócitos por vezes afeta a escolha do tratamento. A identificação de linfoma de células T geralmente é indicativo de um prognóstico reservado, sendo necessário escolher um tratamento específico, e diferente daquele que seria o utilizado caso fosse um linfoma de células B (Biller et al., 2016).

Para além do diagnóstico, o estadiamento é um dos pontos principais do seguimento de um doente oncológico. Este consiste na avaliação da extensão da doença local e na presença ou ausência de metástases regionais ou à distância (Biller et al., 2016). Permite obter informações em termos de prognóstico, que auxiliam o médico veterinário e o tutor na tomada de decisões acerca do tipo de terapêutica mais adequada (Frimberger & Moore, 2017).

Existem normas de orientação, segundo o tipo de neoplasia, que podem ser utilizadas para o estadiamento. Uma das mais utilizadas consiste na avaliação de três componentes principais: o tamanho do tumor primário (T), presença de metastização nos linfonodos (N) e metastização à distância (M) (Frimberger & Moore, 2017).

### **3. Abordagem terapêutica ao doente oncológico**

A doença oncológica é a que beneficia mais de uma abordagem terapêutica multimodal (Biller et al., 2016). O conhecimento acerca das várias modalidades terapêuticas, do modo como se complementam, com vista a originar um plano de tratamento integrado é um aspeto essencial para o sucesso de um caso oncológico, permitindo um melhor controlo da doença a longo prazo (Ehrhart & Culp, 2012; Biller et al., 2016).

A terapêutica oncológica tem sofrido uma grande evolução ao longo do tempo quer em Medicina Humana, quer em Medicina Veterinária. Atualmente existem várias opções de tratamento disponíveis, que permitem melhorar a qualidade de vida do doente, prolongar a sua sobrevivência e por vezes atingir a cura dos animais com neoplasias (Couto, 2014).

As três principais formas de tratamento das neoplasias são a cirurgia, a radioterapia e a quimioterapia (Crump, 2013).

A cirurgia é o método de eleição para o tratamento de neoplasias sólidas localizadas e não metastizadas, podendo ter carácter paliativo, curativo ou de diagnóstico, sendo que a técnica cirúrgica irá depender do objetivo que se pretende atingir (Dobson, 2010).

A radioterapia consiste na utilização de radiação ionizante que conduz à morte celular, através de aparelhos designados por aceleradores lineares. Pode ser utilizada com uma intenção curativa, geralmente após a remoção cirúrgica do tumor, quando visa a erradicação das células neoplásicas remanescentes e prolongar o tempo de sobrevivência do animal (La Rue & Gordon, 2013). Quando se utiliza radioterapia, usa-se uma combinação de doses associadas a poucos efeitos agudos nos tecidos normais (Page, 2001). Adicionalmente a radioterapia pode ainda ter uma utilização paliativa e contribuir para diminuir a dor, quer pela diminuição do tamanho da neoplasia, quer devido a propriedades analgésicas conferidas à radiação. Estas propriedades analgésicas resultam da inibição das células que secretam prostaglandinas e de activação e indução de isoformas do factor de crescimento  $\beta$  (Archangeli et al., 1989; Page, 2001).

Recentemente também tem sido usada antes da remoção cirúrgica do tumor, apresentando vantagens relativamente à sua utilização pós – cirúrgica: incide sobre tecidos bem oxigenados em vez de cicatrizes, diminui o risco de metastização e em determinados casos conduz a uma cirurgia menos agressiva. Tem como potenciais desvantagens uma cicatrização mais difícil. A localização do tumor, preferências do cirurgião e risco de complicações na cicatrização são fatores que vão influenciar na escolha do uso da radioterapia antes da cirurgia (Biller et al., 2016).

Nem todos os tumores são responsivos à radioterapia (Dobson, 2010). Os tumores que geralmente apresentam uma boa resposta incluem tumores cerebrais, nasais, da cavidade oral e das extremidades (Biller et al., 2016).

A quimioterapia consiste na administração de fármacos com ação citostática ou citotóxica, também designados como fármacos quimioterápicos ou anti-neoplásicos, com o objetivo eliminar células neoplásicas, mediante diversos mecanismos de ação (Couto, 2014).

Atualmente estão disponíveis 3 modalidades de quimioterapia, que diferem nas suas indicações e objetivos: quimioterapia convencional, quimioterapia metronômica e quimioterapia dirigida (Biller et al., 2016).

Outra estratégia que recentemente tem sido investigada para o tratamento de neoplasias é a imunoterapia (Biller, 2017). Apresenta a vantagem de ter como alvo específico as células tumorais, não afetando outros tecidos e de induzir uma resposta prolongada no tempo que pode prevenir recidivas. O primeiro agente de imunoterapia aplicado em medicina veterinária é a vacina para o melanoma canino, que é uma vacina de ácido desoxirribonucleico (ADN) indicada especialmente para cães com melanoma oral de estadios II ou III em situações em que o controlo da doença local já foi obtido. Outras estratégias associadas à imunoterapia têm sido investigadas como é o caso dos anticorpos monoclonais para cães com linfoma das células B ou T, e um anticorpo que pode minimizar a dor associada ao osteossarcoma canino (Biller et al., 2016).

### **3.1. Quimioterapia – conceitos gerais**

Após o estadiamento, é essencial o estabelecimento dos objetivos que se pretendam atingir com o tratamento, uma vez que são estes que vão direcionar a escolha dos protocolos a utilizar (Frimberger & Moore, 2017).

O objetivo da quimioterapia em oncologia humana apresenta geralmente uma intenção curativa. No entanto em medicina veterinária a intenção paliativa é, por vezes, a mais apropriada (Frimberger & Moore, 2017).

A quimioterapia primária, isto é, a quimioterapia como única ou como principal forma de tratamento está geralmente reservada para neoplasias sistémicas, como tumores hematopoiéticos (linfomas, leucemias e mieloma múltiplo). Para tumores sólidos metastizados (como por exemplo, os carcinomas e sarcomas) a quimioterapia como tratamento único raramente é curativa sendo, na maior parte dos casos, considerada paliativa (Lana & Dobson, 2011; Couto, 2014; Frimberger & Moore, 2017)

Assim, em Medicina Veterinária, promove-se frequentemente a remissão tumoral e cuidados paliativos, garantindo uma melhoria ou manutenção da qualidade de vida do animal, e aumentando, se possível, a sua sobrevivência (Argyle et al., 2008; Couto, 2014; Frimberger & Moore, 2017).

### **3.1.1. Objetivos do tratamento**

#### **3.1.1.1. Terapêutica paliativa**

Uma terapêutica paliativa consiste em melhorar a qualidade de vida dos animais e possivelmente contribuir para prolongar a sobrevivência, mas sem a expectativa de cura. Os tratamentos paliativos estão geralmente indicados quando o prognóstico é reservado e não se justifica o animal estar sujeito aos efeitos secundários dos medicamentos utilizados nestes tratamentos quando é expectável um curto período de sobrevivência. Para os animais idosos os cuidados paliativos podem ser mais apropriados e deve ser realizado um balanço risco/benefício na escolha do fármaco a utilizar. É comum iniciar-se o tratamento com uma intenção curativa e posteriormente mudar para paliativo (Frimberger & Moore, 2017).

A quimioterapia ao ser utilizada desta forma, não apresenta como objetivo principal uma redução evidente do tamanho do tumor, mas sim, visa a diminuição dos sinais clínicos associados. Está indicada para tumores que não são removidos cirurgicamente ou no caso de doença disseminada associada a distúrbios funcionais ou dor (Gustafson & Page, 2013).

#### **3.1.1.2. Terapêutica curativa**

A cura é conseguida com a erradicação de todas as células tumorais resultando num estado permanente livre de doença. Nos animais a utilização da quimioterapia sob a forma de terapêutica curativa apenas é possível num pequeno número de doentes, uma vez que se restringe as doses dos fármacos utilizados de modo a tornar os efeitos adversos dentro de limites aceitáveis. Este tipo de objetivo pode ser aplicado em cães e gatos que apresentam um bom estado geral, sem doenças concomitantes e quando a quimioterapia apresenta a possibilidade de um controlo prolongado do tumor com um baixo risco de ocorrência de efeitos adversos (Frimberger & Moore, 2017).

### **3.1.2. Modalidades Terapêuticas**

A quimioterapia pode ser utilizada como terapêutica única, ou em associação com a cirurgia e radioterapia. Atualmente existem vários fármacos, protocolos e vias de administração que podem ser utilizados na aplicação de quimioterapia (Couto, 2014).

Sendo assim, verifica-se que esta pode ser aplicada de 3 formas (Gustafson & Page, 2013; Frimberger & Moore, 2017):

- Terapêutica adjuvante – é utilizada após a remoção cirúrgica ou irradiação do tumor primário, de modo a tornar mais lento o desenvolvimento de metástases ou, eventualmente, providenciar a cura.

- Terapêutica neoadjuvante ou primária – É usada antes de modalidades terapêuticas localizadas tais como a cirurgia ou a radioterapia com o objetivo de reduzir o tamanho do tumor primário e prevenir o crescimento de micrometástases.
- Químio-radioterapia – Consiste na utilização de fármacos quimioterápicos que vão sensibilizar as células neoplásicas para a radioterapia; sendo utilizados previamente à radioterapia.

### 3.1.3. Fases do tratamento

- Terapêutica de indução – refere-se à fase de tratamento inicial com a intenção de induzir remissão, principalmente em tumores hematopoiéticos ou linfóides. Consistem geralmente em protocolos intensivos envolvendo intervalos de tempo curtos e doses elevadas (Gustafson & Page, 2013).
- Terapêutica de consolidação – na qual se utilizam doses menores que as anteriores, e tem como objetivo melhorar a resposta clínica provocando a remissão completa em animais que não a atingiram na indução (Gustafson & Page, 2013).
- Terapêutica de manutenção – envolve o uso continuado da quimioterapia após se ter atingido a remissão do tumor, com o objetivo de manter a remissão e prevenir o aparecimento de recidivas (Gustafson & Page, 2013).
- Terapêutica de resgate – consiste na utilização de quimioterapia quando se verifica uma ineficácia dos protocolos iniciais ou após a ocorrência de recidivas (Gustafson & Page, 2013).

### 3.1.4. Resposta à terapêutica

De modo a determinar se a terapêutica é eficaz é necessário efetuar regularmente uma avaliação da resposta (Frimberger & Moore, 2017). Existem dois documentos que auxiliam na determinação da resposta à terapêutica, ambos do *Veterinary Cooperative Oncology Group* (VCOG) um especificamente para linfoma (*Response evaluation criteria for peripheral nodal lymphoma in dogs (v1.0) – a VCOG consensus document*) cuja avaliação é realizada através do tamanho dos linfonodos e outro para tumores sólidos (*Response evaluation criteria for solid tumours in dogs (v1.0): a VCOG consensus document*) que faz a avaliação através do tamanho do tumor.

Segundo Nguyen, Thamm, Vail, & London (2015) a resposta à terapêutica pode ser categorizada como:

- Resposta completa – quando se verifica um desaparecimento completo de todas as lesões;

- Resposta parcial – quando ocorre uma redução de pelo menos 30% do diâmetro máximo da lesão;
- Doença estável – quando ocorre uma redução do diâmetro máximo da lesão até 30% ou um aumento até 20%;
- Doença progressiva – quando se verifica um aumento superior a 20% do tamanho da lesão e o aparecimento de novas lesões.

De acordo com Gustafson & Page (2013), outros parâmetros que permitem avaliar a resposta à terapêutica são:

- Duração mediana da resposta – intervalo de tempo até atingir uma resposta completa ou parcial.
- Intervalo livre de progressão – intervalo de tempo, após o início da terapêutica, sem evidência de crescimento do tumor
- Intervalo livre de doença – intervalo de tempo, após o início da terapêutica, sem ocorrência de recidiva

### **3.2. Quimioterapia convencional**

A quimioterapia convencional também é conhecida como quimioterapia de dose máxima tolerada e consiste na administração de compostos quimioterápicos em doses altas seguida por um intervalo que permite a recuperação das células mais sensíveis à ação dos fármacos, como as da medula óssea e as do trato gastrointestinal (Biller et al., 2016).

Apesar desta abordagem maximizar a morte das células tumorais e estar associada a uma baixa incidência de efeitos adversos graves, os intervalos entre os tratamentos podem permitir que ocorra um novo crescimento tumoral (Biller et al., 2016).

Os fármacos utilizados apresentam uma margem de segurança pequena e, por esta razão, o cálculo da dose deve ser rigoroso (Frimberger & Moore, 2017). A dose é individualizada para cada doente, e o seu cálculo deve ser feito tendo em conta a área de superfície corporal, em  $m^2$ , em vez do peso corporal. Está recomendada a administração dos fármacos na dose máxima tolerada, mas a dose e o intervalo entre sessões quimioterápicas deve resultar num equilíbrio entre a eficácia e a ocorrência de efeitos adversos (Lana & Dobson, 2011). A seleção dos quimioterápicos bem como da dose a aplicar vai depender da presença de doenças concomitantes (Gustafson & Page, 2013).

Um dos critérios subjacentes à eficácia da quimioterapia está relacionado com a precocidade da atuação. À medida que o tumor se desenvolve, a heterogeneidade celular é maior e verifica-se que existem áreas com menor perfusão sanguínea, tornando difícil os compostos quimioterápicos de chegar às células neoplásicas em níveis citotóxicos. Por



outro lado, dada a elevada heterogeneidade celular maior será a tendência para o desenvolvimento de resistência aos fármacos (Frimberger & Moore, 2017).

### **3.2.1. Indicações**

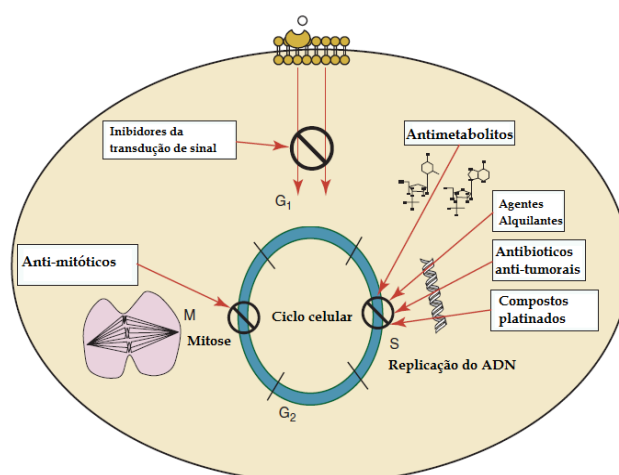
A quimioterapia de dose máxima tolerada, está indicada para o tratamento de tumores que se sabe que são sensíveis a este tipo de fármacos, como tumores do sistema hematopoiético (linfoma, mieloma múltiplo), tumores malignos metastizados, como o osteossarcoma, hemangiossarcoma e mastocitomas de alto grau. Quando a quimioterapia convencional é utilizada em tumores sólidos, como o osteossarcoma, é geralmente sob a forma de tratamento adjuvante, de modo a diminuir a progressão de micrometástases (Biller et al., 2016).

### **3.2.2. Mecanismo de ação**

A grande maioria dos fármacos quimioterápicos atua em células em divisão celular ativa sendo que diferentes classes de quimioterápicos atuam em diferentes passos do ciclo celular (Argyle et al., 2008). As células em divisão são mais sensíveis a lesões a nível do ADN e nos restantes processos metabólicos sendo a quimioterapia responsável por interromper a divisão celular, razão pela qual é mais eficaz contra neoplasias com elevado índice mitótico (Couto, 2014). O tamanho da neoplasia influencia também a eficácia da quimioterapia, pois quanto maior for a neoplasia, menor é a eficácia dos anti-neoplásicos, uma vez que o índice mitótico é menor e há mais células em repouso. Sendo assim, a quimioterapia tem uma melhor atuação na fase inicial quando a neoplasia é mais pequena e em tumores com maior vascularização (Couto, 2014; Gustafson & Page, 2013; Frimberger & Moore, 2017).

Existe uma grande variedade de fármacos quimioterápicos, que apresentam diferentes modos de atuação (Figura 1). Estes podem ser específicos ou não específicos de uma fase do ciclo celular (Lana & Dobson, 2011).

**Figura 1 – Mecanismos de ação dos fármacos quimioterápicos**  
(adaptado de Gustafson & Page, 2013).



Os compostos alquilantes, como por exemplo, a ciclofosfamida e o clorambucilo, vão estabelecer ligações cruzadas com o ADN inibindo a sua replicação (Frimberger & Moore, 2017). São citostáticos e inespecíficos de fase do ciclo celular, atuando quer em células latentes, quer em divisão, embora estas últimas sejam mais sensíveis. Isto permite que sejam eficazes contra tumores de crescimento lento e tumores de crescimento rápido. Podem ser administrados por via oral (PO) ou endovenosa (EV). Estão principalmente indicados para linfomas, sarcomas e carcinomas (Lana & Dobson, 2011). Fazendo ainda parte deste grupo, a lomustina, em administração oral, está indicada para o tratamento de mastocitomas, terapia de resgate de linfomas refratários, sarcoma histiocítico e linfoma epitéliotrópico. Como apresenta a particularidade de atravessar facilmente a barreira hematoencefálica é utilizada também para o tratamento de tumores cerebrais (Heading, Brockley, & Bennett, 2011; Ramsey, 2014).

Os antimetabolitos como o metotrexato, a citarabina e a gemcitabina são citostáticos e específicos da fase S do ciclo celular. Estes compostos são análogos aos metabolitos naturais (purinas, pirimidinas e ácido fólico) e por competição com estes vão interferir na síntese de ácidos nucleicos. Podem ser administrados por via oral ou parentérica e estão indicados para linfomas, sarcomas de tecidos moles e leucemias, sendo a citarabina também utilizada para o tratamento de tumores do Sistema Nervoso Central (SNC) (Lana & Dobson, 2010).

Os antimitóticos como a vincristina, vimblastina e a vinorelbina têm a capacidade de se ligarem a proteínas do fuso mitótico levando à paragem da mitose. Estas substâncias são administradas por via parentérica e usadas no tratamento de linfomas, leucemia, sarcomas, mastocitomas e como fármaco único (a vincristina) para o sarcoma de Sticker (Lana & Dobson, 2010; Frimberger & Moore, 2017).

Os antibióticos antitumorais como a doxorubicina, epirrubina e a mitoxantrona são citostáticos, ligando-se a enzimas e inibindo a síntese de ácidos nucleicos. São administrados por via parentérica e utilizados, por exemplo, no tratamento de linfoma e carcinoma mamário (Lana & Dobson, 2010; Ramsey, 2014).

Os compostos platinados como a cisplatina e a carboplatina, ligam-se ao ADN e originam uma inibição da sua síntese e função. Embora não sejam específicos do ciclo celular, têm maior atuação em células na fase S (Lana & Dobson, 2010). Estão indicados no tratamento do osteossarcoma canino, mesoteliomas, carcinoma vesical, melanomas, bem como outros sarcomas e carcinomas (Ramsey, 2014).

A L-asparaginase é uma enzima responsável por degradar o aminoácido L-asparagina, fundamental para a síntese de proteínas, ADN e ácido ribonucleico (ARN) das células tumorais. É administrada por via subcutânea ou intramuscular (de modo a reduzir a ocorrência de situações de anafilaxia) e utilizada para o tratamento de linfoma (Lana & Dobson, 2010).

### **3.2.3. Associações farmacológicas**

Os fármacos quimioterápicos podem ser usados isoladamente ou em associação. A utilização de terapêuticas baseadas num fármaco único estão geralmente associadas a uma menor eficácia do que quando se utilizam associações de quimioterápicos. De um modo geral apresentam uma maior tendência para o desenvolvimento de células tumorais resistentes e consequentemente uma menor capacidade de controlo do tumor. Por outro lado, a monoterapia está associada a um menor risco de toxicidade, menos tempo de hospitalização e consequentemente custos mais baixos (Lana & Dobson, 2010). A doxorubicina é um fármaco que pode ser utilizado em monoterapia para o tratamento do linfoma no cão (Gustafson & Page, 2013)

No caso da quimioterapia combinada os fármacos escolhidos devem apresentar mecanismos de ação diferentes de modo a que se possa induzir a morte de um maior número de células neoplásicas e prevenir o desenvolvimento de resistências. Como os fármacos são utilizados na dose máxima tolerada, apresentam um maior risco de toxicidade e ainda um custo mais elevado (Lana & Dobson, 2010). Os exemplos mais conhecidos de protocolos de quimioterapia combinada, são os utilizados em linfomas, nomeadamente os protocolos COP (ciclofosfamida, vincristina e prednisolona) e CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisolona) (Argyle et al., 2008; Ramsey, 2014).

A quimioterapia, como referido, também pode ser utilizada como adjuvante da cirurgia, como por exemplo para tratamento do osteossarcoma. Para este tipo de tumor o tratamento de eleição é a cirurgia e posteriormente pode-se recorrer à quimioterapia com carboplatina ou doxorubicina (Argyle et al., 2008). A quimioterapia adjuvante apresenta como desvantagem

o facto de que alguns animais poderem obter a cura apenas com a cirurgia, logo a quimioterapia acaba por expô-los, desnecessariamente, a xenobióticos de reconhecido potencial tóxico. A decisão de instituir um tratamento deste tipo deverá ser ponderado caso a caso (Frimberger & Moore, 2017).

#### **3.2.4. Efeitos adversos**

Os efeitos adversos da quimioterapia são pouco expressivos em animais, representando uma prevalência de 5 a 40%, comparativamente aos efeitos observados no Homem, com prevalências de 75 a 100% (Couto, 2014). Os efeitos adversos mais frequentes estão relacionados com os tecidos com maior índice mitótico, como a medula óssea e o aparelho gastrointestinal (GI). Estão também descritos outros efeitos adversos, nomeadamente, dermatológicos, cardíacos, nefrotoxicidade, neurotoxicidade, reações de hipersensibilidade, toxicidade pulmonar, hepatotoxicidade, síndrome de lise tumoral aguda, cistite hemorrágica estéril, pancreatite, entre outros, bem como, sinais gerais como prostração, depressão e apatia (Lana & Dobson, 2010; Couto, 2014; Frimberger & Moore, 2017).

Os gatos parecem ter maior suscetibilidade que os cães à anorexia e vômito, comparativamente à mielossupressão. As raças Border Collie e cruzados, Old English Sheepdog, Cocker Spaniel e West Highland White Terrier parecem ter maior predisposição para a toxicidade aguda à quimioterapia que a generalidade da população canina (Couto, 2014).

A maioria dos efeitos adversos é, geralmente, auto-limitante e apenas 3 a 5% dos doentes requerem hospitalização. A aplicação de medidas agressivas de profilaxia mostrou-se bastante eficaz no controlo dos efeitos da quimioterapia, apresentando melhores resultados que o tratamento e resolução após o aparecimento dos primeiros sintomas (Vail, 2009; Gustafson & Page, 2013).

Está descrito que quanto mais alta for a dose do quimioterápico, maior a taxa de mortalidade das células neoplásicas, no entanto, verifica-se também uma maior toxicidade (Frimberger & Moore, 2017).

A toxicidade dos quimioterápicos pode ser classificada como toxicidade imediata (ocorrendo no próprio momento de administração ou após 24 a 48 horas), toxicidade mediata ou efeitos agudos retardados (ocorrendo 2 a 14 dias após a administração) e toxicidade crónica/cumulativa (ocorrendo em semanas, meses ou anos) (Gustafson & Page, 2013).

A toxicidade imediata está associada a reações de hipersensibilidade como aquelas que se verificam com a administração de L-asparaginase por via endovenosa. A náusea e o vômito podem ocorrer com compostos específicos como a cisplatina ou quando a infusão é realizada muito rapidamente, como acontece com a doxorrubicina. Quimioterápicos com propriedades vesicantes (doxorrubicina) podem causar necrose moderada a grave dos

tecidos, se não forem administrados através de um cateter bem colocado. Os efeitos agudos retardados da quimioterapia geralmente incluem mielossupressão, náusea, anorexia, vômito, e diarreia. A toxicidade crônica ou cumulativa ocorre por exemplo com a administração de doxorubicina ao se verificar cardiotoxicidade e doença renal, após o uso da cisplatina em cães ou doxorubicina em gatos (Gustafson & Page, 2013).

### **3.2.5. Resistência**

A resistência aos fármacos quimioterápicos constitui uma das principais razões para a falha terapêutica (Gustafson & Page, 2013). Esta resistência pode ser intrínseca, quando está associada ao próprio animal e às suas características genéticas, ou adquirida após exposição aos fármacos (Argyle et al., 2008). As células tumorais por apresentarem uma grande instabilidade genética têm uma elevada capacidade para o desenvolvimento de mutações que estão na origem das resistências observadas (Frimberger & Moore, 2017). Atualmente há vários mecanismos de resistências conhecidos e com possibilidade de expressão em diferentes fármacos (Lana & Dobson, 2010).

## **3.3. Quimioterapia metronômica**

Ao longo dos últimos anos, a aquisição de mais conhecimentos acerca dos mecanismos moleculares e imunológicos relacionados com o crescimento e diferenciação das células tumorais, levou ao desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas, culminando numa mudança de paradigma relativamente ao tratamento oncológico (Gardner, London, Krick, & Kessler, 2016).

A quimioterapia metronômica (QM) é definida como a administração de doses baixas de fármacos quimioterápicos, de uma forma contínua no tempo, em contraste com a quimioterapia convencional que utiliza as doses máximas toleradas com intervalos de semanas (Biller et al., 2016; Frimberger & Moore, 2017). Geralmente a administração dos fármacos é diária ou em dias alternados (Frimberger & Moore, 2017). Este esquema de administração resulta numa mudança do mecanismo de ação dos fármacos anti-neoplásicos, de citotóxicos para anti-angiogénicos e imunomoduladores (Mutsaers, 2009).

A quimioterapia metronômica tornou-se popular em medicina veterinária porque é geralmente bem tolerada apesar da sua eficácia ainda não ter sido bem documentada. Dados os poucos estudos que ainda existem, esta não deve ser considerada como tratamento de primeira linha (Frimberger & Moore, 2017).

Relativamente à quimioterapia convencional, a quimioterapia metronómica apresenta como vantagens, uma redução da toxicidade, custos mais baixos e maior facilidade de tratamento (Kerbel & Kamen, 2004; Mutsaers, 2009).

Este tipo de terapêutica está indicada quando: os tutores dos animais recusam a quimioterapia convencional, cirurgia ou radioterapia; quando não houve resposta à quimioterapia convencional; ou como uma terapêutica de manutenção para tumores agressivos, como por exemplo, para sarcoma de tecido moles (Frimberger & Moore, 2017).

### **3.3.1. Mecanismo de ação e fármacos**

Atualmente sabe-se que para que ocorra o crescimento tumoral é necessária a criação de uma rede vascular, de modo a colmatar a necessidade das células neoplásicas em nutrientes e oxigénio (Folkman, 2002). Este processo designado por angiogénese tumoral consiste na formação de novos vasos sanguíneos a partir de estruturas vasculares pré-existent, que se dividem rapidamente (Biller, 2014).

A angiogénese tumoral é um processo altamente complexo que envolve a participação de várias moléculas pró-angiogénicas e anti-angiogénicas endógenas (Mutsaers, 2009). O Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF) é um dos mais importantes fatores envolvidos na angiogénese, tendo ação direta sobre a proliferação e migração das células endoteliais, existindo em grandes quantidades no tecido tumoral. Para além do VEGF, outros fatores como o Fator de Crescimento dos Fibroblastos (FGF) e Fator de Crescimento Derivado das Plaquetas (PDGF), também são intervenientes na angiogénese tumoral (Biller, 2014).

As células endoteliais apresentam uma sensibilidade intrínseca a doses baixas dos fármacos quimioterápicos e por esta razão, a QM tem como alvo principal estas células em vez das células tumorais (Mutsaers, 2009).

Para além do efeito anti-angiogénico, também já se verificou que a exposição contínua a doses baixas dos fármacos quimioterápicos apresenta ação imunomoduladora (Mutsaers, 2009).

O sistema imunitário tem um papel muito importante na implementação, desenvolvimento e controlo do cancro, uma vez que a capacidade dos tumores crescerem escapando à vigilância imunológica, é uma característica do processo neoplásico (Mutsaers, 2009).

A QM, vai inibir células com função imunossupressora (linfócitos T reguladores) e promove a maturação das células dendríticas, levando à re-ativação de uma resposta imunitária antitumoral, em parte mediada pelas células T citotóxicas e *Natural Killers* (Mutsaers, 2009; Pasquier, Kavallaris, & André, 2010).

A QM para além do efeito anti-angiogénico e modulação do sistema imunitário, pode também apresentar, em alguns casos, uma ação citotóxica direta sobre as células tumorais.

Esta ação citotóxica direta vai depender do tipo de tumor e do fármaco administrado (Scharovsky, Mainetti, & Rozados, 2009).

A figura 2 representa, de uma maneira esquematizada, os 3 alvos que permitem o controlo do crescimento tumoral, através da quimioterapia metronómica.

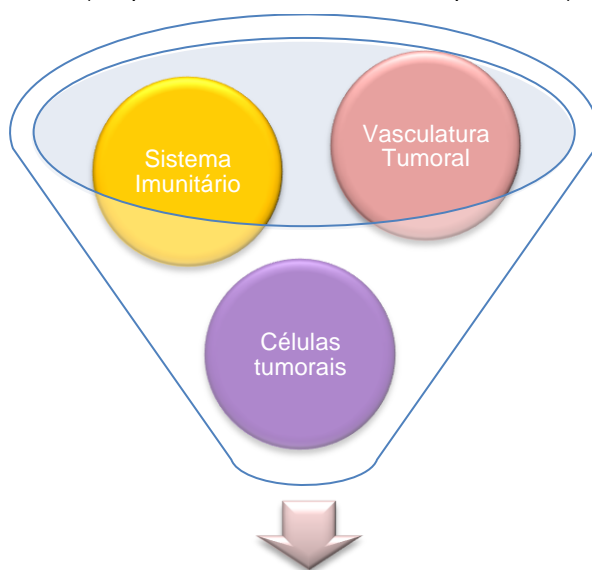
Os fármacos escolhidos para serem administrados desta forma são fármacos com administração por via oral, como a ciclofosfamida, clorambucilo e lomustina (Biller, 2016).

De modo a potenciar-se os efeitos anti-angiogénicos e imunomoduladores, geralmente associa-se à terapêutica anti-inflamatórios não esteroides (AINES) (Mutsaers, 2009).

Os AINES são fármacos responsáveis por inibir as enzimas Cox - 1 e Cox - 2, com maior ou menor especificidade, traduzindo-se numa diminuição da síntese de prostaglandinas, com papel importante na inflamação. Já se demonstrou que quer as prostaglandinas (particularmente a prostaglandina E2) quer a Cox -2 são sobreexpressas por células tumorais, tendo sido descritas em tumores epiteliais e não epiteliais. Por esta razão torna-se benéfica a utilização de AINES, particularmente os selectivos para as Cox-2, como o deracoxib, firocoxib e celecoxib, uma vez que têm menos efeitos adversos gástricos e renais que os não selectivos (Trumpatori & Lascelles, 2011). Vários estudos também demonstram vantagens na utilização do meloxicam e piroxicam como parte integrante dos protocolos quimioterápicos (Spugnini et al, 2008; Bommer, Hayes, Scase & Gunn-Moore, 2012).

No entanto, apesar de a QM ser considerada menos tóxica que a convencional, ainda apresenta efeitos adversos e os animais devem ser cuidadosamente monitorizados (Frimberger & Moore, 2017).

**Figura 2** - Alvos da quimioterapia metronómica  
(adaptado de André, Carré, & Pasquier, 2014).



Controlo do crescimento tumoral

### **3.4. Quimioterapia dirigida**

A descoberta dos eventos moleculares fundamentais ao desenvolvimento de um processo neoplásico, nomeadamente, aqueles que podem ser importantes para o crescimento descontrolado e a sobrevivência das células tumorais, tem permitido a identificação de moléculas específicas que podem ser inibidas (London, 2014).

A quimioterapia dirigida consiste na administração de fármacos que vão atuar sobre proteínas específicas que se encontram alteradas em células tumorais. Estes fármacos são responsáveis pelo bloqueio do crescimento de células neoplásicas e pela prevenção da sua metastização, possibilitando uma intervenção direta nas células tumorais e indireta, ao nível do microambiente tumoral (London, 2014; National Cancer Institute [NCI], 2017).

Os inibidores das tirosina-cinases (ITC) estão disponíveis para o tratamento de tumores em medicina humana, e muitos deles têm demonstrado atividade clínica significativa (London, 2009). Em Medicina Veterinária existem poucos ensaios clínicos realizados com estas moléculas. Devido ao facto dos alvos da intervenção terapêutica não estarem ainda bem definidos, e dado o seu elevado custo só recentemente entraram na área da oncologia veterinária (London, 2009).

#### **3.4.1. Mecanismo de ação**

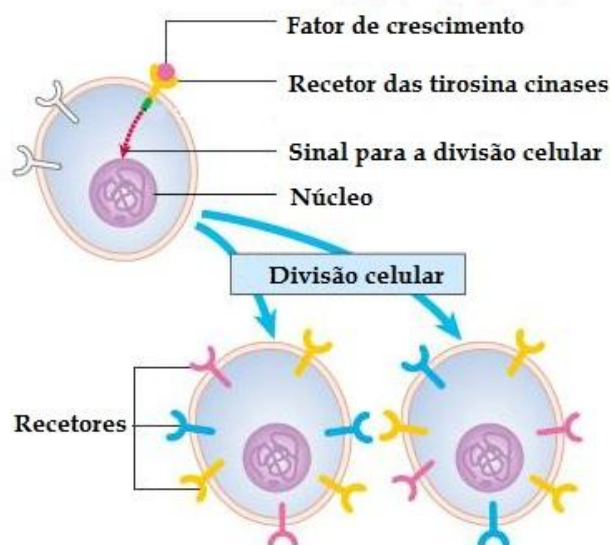
As etapas do ciclo celular, nomeadamente, o crescimento, diferenciação e morte, são reguladas por vias de sinalização. Estas consistem numa série de reações em cadeia, que se iniciam com a junção de um ligando ao seu recetor específico. As vias de sinalização têm origem fora da célula e transmitem-se através do citoplasma até ao núcleo (London, 2014).

Verificou-se que nas células tumorais existem enzimas (intervenientes nas vias de sinalização) que se encontram alteradas. As tirosina-cinases constituem um exemplo destas enzimas, que quando alteradas são responsáveis por um descontrolo do crescimento celular, que se encontra implicado na génese tumoral (London, 2013).

Os recetores das tirosina-cinase (RTC) são um grupo importante de recetores da superfície celular que participam na proliferação, diferenciação e sobrevivência celular, quando estimulados pelo seu ligando (Figura 3) (Blackwood et al., 2012).



**Figura 3** – Mecanismo de ação de um recetor das tirosina-cinases (adaptado de Cancer Research UK, 2018).

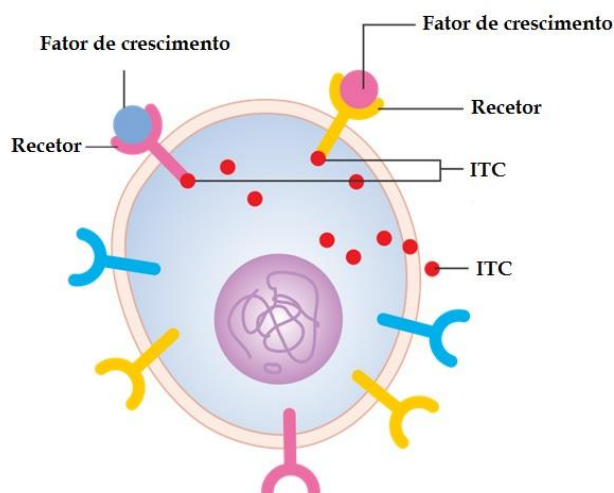


Modificações nestes recetores como a sobreexpressão, mutação ou fosforilação autócrina estão relacionadas com o crescimento, angiogénese e metastização tumoral (London, 2014).

Existem vários tipos de recetores das tirosina-cinases (cerca de 20 subfamílias). Destes, os mais importantes para o desenvolvimento tumoral são: o recetor KIT, cuja mutação é uma das razões para a ocorrência de mastocitomas; o recetor do fator de crescimento derivado das plaquetas  $\beta$  (PDGFR $\beta$ ), o recetor do fator de crescimento vascular endotelial (VEGFR) e o recetor do fator de crescimento dos fibroblastos (FGFR), intervenientes na angiogénese tumoral, no processo de metastização, e no fornecimento de suporte para o microambiente tumoral (Zwick, Bange, & Ullrich, 2002; Lennartsson & Ronnstrand, 2012; Elliott, 2017).

Os ITC são fármacos que vão bloquear o local de ligação da Adenosina Trifosfato (ATP) das tirosinas-cinases alteradas, funcionando como inibidores competitivos, isto é, competindo diretamente com o local específico de ação e impedindo a sua atividade. Este bloqueio pode acontecer de forma reversível ou irreversível (London, 2014). Na ausência de ATP, não vai existir o estímulo para o crescimento e sobrevivência das células, resultando na sua morte (London, 2013). Estas moléculas podem ainda ter a capacidade de interagir fora do local de ligação do ATP modulando a atividade enzimática (Figura 4) (Zhang, Yang, & Gray, 2009; London, 2014).

**Figura 4** – Inibição provocada pelos inibidores das tirosina-cinases (ITC) (adaptado de Cancer Research UK, 2018).



### 3.4.2. Fármacos e protocolos

Em medicina humana, estes fármacos têm sido usados amplamente, verificando-se uma resposta muito favorável e, por vezes, maior que a observada com os fármacos quimioterápicos convencionais. A resposta é maior naqueles tumores que apresentam mutações confirmadas nos recetores, para os quais os ITC têm atividade específica (London, 2014).

Em medicina veterinária, a sua utilização é mais recente, com a aprovação de apenas dois fármacos: o toceranib e o masitinib (London, 2014). Existe ainda outro fármaco, o imatinib, que tem sido utilizado em ensaios clínicos que relatam que é bem tolerado em cães e gatos e apresenta respostas anti-tumorais objetivas (associadas à redução do tamanho do tumor) em tumores com ou sem mutações do KIT (Isotani et al., 2006; Isotani et al., 2008; Kobayashi et al., 2013). Os ITC são administrados por via oral, de forma contínua no tempo, sem a necessidade de interrupções prolongadas como os quimioterápicos convencionais (London, 2014).

A dose inicial é geralmente a dose máxima tolerada. No entanto, devido a ocorrência de efeitos adversos há com frequência necessidade de redução da dose (EMA, 2014).

A tabela 1 descreve os três inibidores das tirosina-cinases utilizados em medicina veterinária.

**Tabela 1** - Inibidores dos recetores de tirosina-cinase utilizados em medicina veterinária (Adaptado de London, 2009).

| Fármaco   | Receptor alvo       | Tumores  | Espécies         | Dose e frequência             |
|-----------|---------------------|--|------------------|-------------------------------|
| Toceranib | KIT, VEGFR, PDGFR   | Mastocitomas, carcinomas, sarcomas, melanomas, mieloma | Canídeo          | 3,25 mg/kg em dias alternados |
| Masitinib | KIT, PDGFR          | Mastocitomas   | Canídeo          | 12,5 mg/kg SID                |
| Imatinib  | KIT, PDGFR, Bcr-Abl | Mastocitomas, GIST                                     | Canídeo, felídeo | 5-10 mg/kg SID                |

**Legenda:** **VEGFR** – recetor do fator de crescimento vascular endotelial; **PDGFR** – recetor do fator de crescimento derivado das plaquetas; **GIST** – tumor do estroma gastrointestinal; **SID** – uma vez ao dia; **Bcr-Abl** - *Breakpoint cluster region-abelson*

### 3.4.2.1. Toceranib

O toceranib (Palladia ®) é um potente inibidor dos recetores tirosina-cinases pertencentes à família “split-cinase”, que incluem o VEGFR, o PDGFR $\beta$  e o receptor KIT (Zavodovskaya et al., 2006; London, 2009; London et al., 2011). Mais recentemente, constatou-se que é capaz de inibir recetores intervenientes no desenvolvimento de tumores hematopoiéticos, como o recetor do fator estimulador de colónias (CSF1R), e o recetor do gene *rearranged during transfection* (RET), que está relacionado com tumores endócrinos (London et al., 2011 Costa, 2015; Cannarile et al., 2017). É o inibidor das tirosina-cinases mais utilizado em medicina veterinária (London, 2014). Encontra-se atualmente indicado para o tratamento de mastocitomas recorrentes, não extirpáveis cirurgicamente, de grau II e III (EMA, 2013).

Foi inicialmente desenvolvido como um composto anti-angiogénico devido à inibição do VEGFR e do PDGFR $\beta$  (London, 2014). Para além de uma ação anti-angiogénica, apresenta ainda uma ação anti-tumoral direta, uma vez que é responsável por inibir o KIT (London, 2014).

O facto de apresentar simultaneamente uma atividade anti-angiogénica e anti-tumoral direta confere-lhe uma atividade clínica mais alargada e mais vantagens do que os ITC que apenas apresentam como alvo os recetores angiogénicos (London, 2014).

Num estudo realizado por Mitchell e colaboradores, em 2011, foi possível concluir que a administração do toceranib pode também ter efeitos imunomoduladores a nível tumoral pois diminuiu significativamente e seletivamente o número e a percentagem de linfócitos T reguladores em animais com vários tipos de carcinomas e sarcomas (Burton, Mitchell, Thamm, Dow, & Biller, 2011).

A dose recomendada do fosfato de toceranib é de 3,25 mg/kg, com administração em dias alternados (EMA, 2014). No entanto, quando administrado neste esquema, verifica-se uma grande ocorrência de efeitos adversos. A estratégia utilizada para minimizar a ocorrência de

efeitos adversos é a administração de doses inferiores à dose máxima tolerada, que está descrita como sendo igualmente efectiva (London et al., 2003).

Num estudo de 2013, realizado em cães com tumores sólidos, verificou-se que doses de 2,4-2,9 mg/kg administradas em dias alternados foram responsáveis por exposição suficiente ao fármaco de modo a causar a inibição das tirosina-cinases. Esta redução da dose para além de apresentar atividade biológica, está associada a menos efeitos adversos. Adicionalmente à redução da dose, este estudo verificou que o toceranib é melhor tolerado numa frequência de administração de 3 vezes por semana, num esquema de segundas/quartas/sextas e bem tolerado quando combinado com outro tipo de fármacos, como por exemplo, AINES (Bernabe et al., 2013). Elliott (2017), refere que na prática, é comum iniciar-se a terapêutica com doses mais baixas que a dose máxima tolerada, geralmente dentro do intervalo 2,4 a 2,8 mg/kg. Esta abordagem tem demonstrado menor toxicidade mas a mesma eficácia quando comparada com a utilização da dose recomendada.

#### **3.4.2.2. Masitinib**

O masitinib (Masivet ®) apresenta a capacidade de bloquear o recetor KIT, o PDGFR e a cinase citoplasmática Lyn (Hahn et al., 2008). Este fármaco está indicado para o tratamento de mastocitomas caninos não extirpáveis (grau 2 ou 3) e com mutação confirmada do receptor tirosina-cinase KIT. É necessário confirmar a presença da mutação no KIT antes de se iniciar o tratamento (EMA, 2008).

No estudo realizado por Hahn et al. (2010), não se verificou um aumento na taxa de resposta dos animais que fizeram masitinib, mas sim um tempo significativamente mais longo até à progressão do tumor, em mastocitomas com mutações no KIT (com uma média de 241 dias, comparativamente com 83 dias com placebo).

A dose recomendada de masitinib é de 12,5 mg/kg, com administração diária (Elliot, 2017). Para além de atividade contra os mastocitomas também já se verificou atividade contra linfomas de células T em cães (Gardner et al., 2016).

#### **3.4.2.3. Imatinib**

O imatinib (Glivec ®) foi o primeiro ITC a ser aprovado para pacientes humanos, para o tratamento da leucemia mielóide crónica, devido à sua capacidade de inibir a cinase Bcr-Abl (*Breakpoint cluster region-abelson*) (Costa, 2015). Mais tarde, demonstrou-se que também apresentava capacidade de inibir o KIT e o PDGFR (Kobayashi et al., 2013). No Homem, para além do tratamento da leucemia, é considerado como tratamento de primeira linha nos

tumores do estroma gastrointestinal (GIST) metastizados ou sem indicação cirúrgica (dada a presença de mutações do KIT nos GIST) (London, 2009; Bonkobara, 2015).

Em medicina veterinária é utilizado *extra-indicações (off label)*, mas tem sido referido como bem tolerado em cães e gatos (London, 2014; Gardner, 2016). A dose recomendada é de 10 mg/kg com uma administração diária (Isotani et al., 2008). Já foi utilizado para o tratamento de mastocitomas caninos, apresentando uma boa resposta, quer na presença ou ausência de mutações no KIT, e com poucos efeitos adversos (Isotani, 2008). De igual forma, foi observada resposta positiva em gatos com mastocitomas que apresentam mutações no KIT (Isotani et al., 2006).

Em virtude de ser utilizado como primeira linha de tratamento para determinadas apresentações de GIST no Homem, já foi, de igual forma observado uma resposta positiva num GIST canino, que apresentava mutação no KIT (Kobayashi, 2013).

### **3.4.3. Indicações terapêuticas**

Os dois ITC aprovados para o uso em cães, toceranib (Palladia ®) e masitinib (Masivet ®) estão indicados para o tratamento de graus e estadios específicos de mastocitomas (Biller et al., 2016).

A aplicação dos ITC ao tratamento de mastocitomas foi inicialmente descrita por Liao et al., (2002) que demonstraram a capacidade destas moléculas em inibir o KIT e consecutivamente a proliferação de mastócitos neoplásicos.

Em medicina veterinária, um dos exemplos mais estudados do recetor das tirosina-cinases que tem um papel importante na origem e progressão tumoral é o recetor KIT (Lennartsson & Ronnstrand, 2012). Em cães adultos, o KIT está expresso em células do sistema nervoso, tais como as células de Purkinje do cerebelo, em células intestinais (células intersticiais de cajal), em células epiteliais luminais da glândula mamária, células epiteliais do endométrio e nos mastócitos (Costa, 2015). No homem já foi identificado inclusivamente em melanócitos, células germinativas e células estaminais hematopoéticas (Shchemelinin, Šefc, & Nečas, 2006).

Verifica-se que 15-40% dos mastocitomas caninos apresentam mutações no KIT e que beneficiam do tratamento com inibidores das tirosina-cinases (Elliot, 2017).

Elliot (2017) refere que são candidatos ao tratamento animais com: mastocitomas de grau II ou III que não são extirpáveis cirurgicamente; com tumores recorrentes em que a cirurgia e a radioterapia foram recusadas pelos tutores ou não são apropriadas; e com tumores que recidivaram ou metastizaram mesmo com a terapêutica apropriada.

Devido à sua atividade anti-angiogénica e anti-proliferativa os ITC são frequentemente usados em medicina humana para o tratamento de tumores sólidos como é o caso de tumores mamários, tumores do pulmão e melanomas (Elliot, 2017).

Em animais de companhia, os ITC têm sido igualmente usados para tratar outros tipos de tumores que não mastocitomas, quando não se verificam opções terapêuticas favoráveis, ou em pacientes em que as terapêuticas mais indicadas falharam (isto é, verificou-se a ocorrência de recidivas ou metastização). Em teoria, como os ITC apresentam atividade anti-angiogénica (e como todos os tumores sólidos necessitam de estabelecer o seu próprio fornecimento sanguíneo para que consigam crescer), qualquer tipo histológico de tumor consegue ser tratado com estes compostos (Elliot, 2017).

London et al. (2011) realizaram a avaliação do efeito do fosfato de toceranib em cães que apresentavam tumores sólidos com evidencia de metastização. Neste estudo verificou-se uma maioria dos animais com doença estável, sendo que os tumores com uma resposta mais favorável foram o carcinoma da tiroide e adenocarcinoma das glândulas anais.

No caso dos gatos, um número significativo de mastocitomas felinos também apresentam mutações no KIT e, sendo assim, podem ser candidatos à terapêutica com os ITC. No entanto, como a maioria dos mastocitomas felinos são benignos, a cirurgia é geralmente curativa. Mas, quando estão envolvidos múltiplos mastocitomas ou quando estes apresentam um carácter mais agressivo (apesar destas situações serem mais raras nesta espécie), existe indicação para os ITC (Elliot, 2017). Já foram realizados estudos que demonstraram que o masitinib e o toceranib são seguros e bem tolerados em gatos (Harper & Blackwood, 2016; Olmsted, Farrelly, Post, & Smith, 2016; Holtermann, Kiupel, & Hirschberger, 2017).

#### **3.4.4. Associações farmacológicas**

Os ITC, na maior parte das vezes são utilizados em associação com outros fármacos (London, 2014).

Um dos protocolos que tem sido recentemente estudado é a associação do fosfato de toceranib com AINES, nomeadamente com o piroxicam (Chon, McCartan, Kubicek, & Vail, 2011; Vos, Vega, Noorman, & Vos, 2011; London et al., 2015). O piroxicam é um anti-inflamatório não esteroide, inibidor misto das Cox-1 e Cox-2, que apresenta atividade contra certos tipos de carcinomas, nomeadamente, o carcinoma das células de transição da bexiga e carcinoma espinocelular. É frequentemente utilizado em associação com a ciclofosfamida como parte do protocolo de quimioterapia metronómica (London, 2014). Demonstrou-se que a associação do toceranib com piroxicam é bem tolerada e nas doses indicadas (3,25 mg/kg, em dias alternados, e piroxicam 0,3 mg/kg/dia), não apresentam um aumento da frequência de efeitos adversos. Apesar de não se ter realizado um estudo a longo prazo, de modo a avaliar o risco de toxicidade crónica, recomenda-se uma administração do piroxicam e do toceranib em dias intercalados de modo a diminuir o risco de ocorrência de efeitos adversos (Chon, 2011).

Outra das associações recentemente estudadas é a da vimblastina e toceranib para o tratamento de mastocitomas (London, 2014). Verifica-se que estes fármacos quando utilizados em conjunto apresentam bons resultados, mesmo com a redução de 50% da dose habitual de vimblastina. Um dos efeitos adversos que ocorreu com maior frequência neste protocolo foi a neutropênia, sugerindo uma atividade aditiva ou possivelmente sinérgica de ambos os fármacos (Robat et al., 2012). Já noutro estudo verificou-se que esta associação não apresenta clinicamente benefícios quando utilizada no tratamento de carcinoma das células de transição (Rippy et al., 2016).

Já foi igualmente demonstrado que existe vantagem da utilização do fosfato de toceranib em protocolos de quimioterapia metronómica. Os protocolos metronómicos na sua maioria incluem ciclofosfamida em doses baixas (12,5 - 15 mg/m<sup>2</sup>/dia), com administração diária, frequentemente associada a AINES (Mitchell et al., 2012). A ciclofosfamida em protocolos metronómicos apresenta uma atividade imunomoduladora, uma vez que diminui a população de linfócitos T reguladores (que estão envolvidos na tarefa de imunossupressão e podem ser úteis na criação de uma resposta imunitária anti-tumoral).

Já foi demonstrado inclusivamente que protocolos de associação do toceranib com a ciclofosfamida, para além dos efeitos anti-angiogénicos e anti-neoplásicos, apresentam uma actividade imunomoduladora (Mitchell et al., 2012). Estão indicados para tumores em estadio avançado ou em casos de doença metastática quando a terapêutica mais indicada falhou ou não existem alternativas disponíveis. Estes protocolos têm sido bem tolerados e com poucos efeitos adversos (Elliot, 2017).

Já foram realizados estudos em que o toceranib foi administrado antes da radioterapia (como neoadjuvante) no tratamento de mastocitomas e apresentam bons resultados (Carlsten et al., 2012).

### **3.4.5. Efeitos adversos**

À semelhança dos fármacos utilizados em quimioterapia convencional, os ITC também apresentam efeitos adversos.

O mecanismo subjacente a estes efeitos deve-se à inibição crónica dos recetores presentes à superfície de células normais (não apenas de células neoplásicas), traduzindo-se na sua impossibilidade de crescimento e desenvolvimento (London, 2009). Estes fármacos têm uma margem de segurança estreita e, sem uma monitorização rigorosa e avaliação dos pacientes antes do início da terapêutica, podem ocorrer situações de toxicidade. A existência de co-morbilidades (insuficiência hepática, renal) e o próprio tipo de tumor, predispoem os animais a estes acontecimentos o que torna a sua prevenção e controlo num componente fundamental da terapêutica (Gardner, 2016).

Os efeitos adversos associados à terapêutica com toceranib são relativamente bem conhecidos em cães (Harper & Blackwood, 2016). Os efeitos mais frequentemente relatados são de natureza gastrointestinal (anorexia, vômito, diarreia e perda de peso) e mielossupressão (neutropénia) (London et al., 2009; Bernabe et al., 2013; EMA, 2014).

Os efeitos gastrointestinais são os mais comuns e podem manifestar-se mesmo com doses mais baixas do fármaco (Elliott, 2017). Estes efeitos são geralmente ligeiros e auto-limitantes, no entanto, para o seu controlo podem ser realizadas reduções da dose ou interrupções do tratamento (London, 2014).

Apesar do desconhecimento do mecanismo adjacente ao aparecimento dos efeitos gastrointestinais, London et al. (2003) afirmam que estes podem ocorrer devido a uma disrupção do fluxo sanguíneo da mucosa gastrointestinal induzida por estes fármacos, à semelhança do que acontece com os AINES e com os corticosteroides. Verificou-se que animais que estavam expostos ao fármaco diariamente apresentavam mais efeitos gastrointestinais do que aqueles em que a administração era feita em dias alternados.

Outra teoria apontada pelos mesmos autores remete a uma alteração da função das células intersticiais de Cajal. Como estas células estão dependentes da sinalização do KIT para a sua sobrevivência e são responsáveis pela regulação da motilidade gastrointestinal, a sua disfunção pode levar a hipermotilidade intestinal e, consequentemente, diarreia (London, 2003).

Do grupo dos efeitos adversos gastrointestinais, o mais frequente é a diarreia (58,7%), seguindo-se da anorexia (49,7%), vômito (47,6%), perda de peso (21,4%) e hemorragia gastrointestinal (18,6%) (Elliott, 2017).

Para além dos sinais gastrointestinais, o toceranib tem a capacidade de causar efeitos adversos específicos, como a neutropénia (London, 2014). Este efeito pode ser explicado pela inibição da sinalização do KIT, que leva a uma modificação na génese dos neutrófilos. Os neutrófilos são as células com o tempo de semi-vida mais curto, em comparação às restantes células hematopoiéticas e são o tipo celular mais afetado por modificações nas vias de sinalização (London, 2003).

Na quimioterapia convencional, a neutropénia é um dos efeitos secundários mais frequentes, cuja gravidade pode ser clinicamente significativa (Elliott, 2017). No entanto, a neutropénia causada pelo toceranib é geralmente ligeira. Este grau de neutropénia não constitui uma ameaça à sobrevivência, nem propicia os cães a infeções bacterianas, sendo normalmente de resolução espontânea (sem a necessidade de utilização de antibióticos) (London, 2009; Elliott, 2017).

Apesar de provocar neutropénia ligeira quando utilizado em monoterapia, se for combinado com compostos citotóxicos (como é o caso da vimblastina), verifica-se a ocorrência de uma neutropénia grave. Isto implica a redução de 50% da dose de vimblastina, sugerindo um



efeito aditivo ou sinérgico de ambos os fármacos na indução de mielossupressão (Robat et al., 2012).

Está relatado que a frequência de desenvolvimento de neutropênia, particularmente de grau 1 ou 2, em cães submetidos ao tratamento com este fármaco é de 44,8% (London, 2009; Elliott, 2017).

Outro dos efeitos já indicado foi a fraqueza muscular, ou miopatias, que ocorre em 22,8% dos animais (London, 2009). Habitualmente é revertido com AINES, tramadol ou interrupção temporária do tratamento. Após o reinício da terapêutica, os animais que experienciaram este sinal clínico não voltam, geralmente, a apresentar episódios da mesma natureza (London, 2009). Este tipo de efeito permanece ainda por explicar, mas julga-se que possa estar em grande parte associado à doença subjacente (London, 2003).

A toxicidade hepática, hipertensão sistêmica e a síndrome de nefropatia com perda de proteína, embora mais raras, podem igualmente acontecer, o que reflete uma grande capacidade de atuação do fármaco em vários locais do organismo (Gardner et al., 2016; Harper & Blackwood, 2016).

A hipertensão e a nefropatia com perda de proteína estão frequentemente associadas, com uma incidência de 2,5% em doentes humanos (Pallotti et al., 2012).

Estudos em animais também já demonstraram a ocorrência destes efeitos adversos (Bernabe et al., 2013; Tjostheim, Stepien, Markovic, & Stein, 2016). No estudo de Bernabe et al. (2013), que avaliou o perfil de efeitos adversos do toceranib quando administrado em doses baixas, 3 cães dos 40 em estudo, desenvolveram hipertensão. Estes autores sugerem que este efeito possa estar sub-relatado, uma vez que a pressão sanguínea apenas é medida em animais com sinais evidentes de doença ou consistentes com hipertensão sistêmica. Ainda os mesmos autores referem que, apesar do desconhecimento do mecanismo que conduz à hipertensão associado ao uso do toceranib, este pode estar diretamente ligado à inibição da sinalização do VEGF. No Homem, as terapêuticas anti-angiogénicas induzem o aumento das concentrações de endotelina-1 (um vasoconstritor), que pode contribuir para a hipertensão observada (Lankhorst, Kappers, Van Esch, Danser, & Van Den Meiracker, 2013).

A nefropatia com perda de proteína foi pela primeira vez identificada em cães pelo estudo de Bernabe et al. (2013), onde é relatado o aparecimento de proteinúria em 4 dos 40 animais em estudo, todos com sedimento inativo e ausência de hematúria. Segundo os autores, este mecanismo, ainda por esclarecer, pode dever-se ao bloqueio dos recetores do VEGF, traduzindo-se numa perda da integridade dos capilares fenestrados e perda de proteína.

### **3.4.5.1. Fatores predisponentes**

A maior parte dos animais apresenta co-morbilidades que os predispõem aos efeitos tóxicos do fármaco e são fatores a ter em consideração antes da instituição da terapêutica. Esta propensão é particularmente perceptível em animais com mastocitomas que, pelas características do tumor, estão mais suscetíveis ao desenvolvimento de vômito, diarreia e hemorragia gastrointestinal (London, 2014).

De acordo com o estudo realizado por London et al. (2009), em cães com mastocitomas, como não se verificou diferença estatisticamente significativa, relativamente aos efeitos gastrointestinais, entre o grupo de animais tratados com toceranib e um grupo com placebo, os autores concluíram que os efeitos que surgem podem dever-se à doença subjacente e não apenas ao fármaco. Para além de mais frequentes, os efeitos adversos são de maior gravidade nos mastocitomas do que nos outros tipos histológicos de tumores (London et al., 2009; Bernabe et al., 2013). Uma explicação para este fenómeno assenta nos elevados níveis plasmáticos de histamina nos cães com mastocitomas (o que estimula a secreção de ácido gástrico), resultando em ulceração gastrointestinal clínica ou subclínica (Ishiguro et al., 2003).

Outra teoria dá destaque à lesão provocada pelo toceranib nos vasos sanguíneos deste tumor. Da lesão vascular advém a necrose dos mastócitos neoplásicos e a sua consequente desgranulação. Ocorre, assim, a libertação de histamina, eotaxina e outros mediadores inflamatórios que podem originar hiperacidez gástrica, ulceração gástrica, hipotensão, hipoperfusão renal, coagulação intravascular disseminada e pode eventualmente culminar em morte (Polton, 2014).

De modo a evitar os riscos associados à desgranulação, alguns autores afirmam que é benéfica a administração do toceranib com uma dose baixa, após um pré-tratamento de 6 semanas com vimblastina e prednisolona (Polton, 2014).

### **3.4.5.2. Controlo dos Efeitos Adversos**

Tal como na realização de quimioterapia convencional, deve dar-se a mesma importância à prevenção e controlo dos efeitos adversos quando se utilizam inibidores das tirosina-cinases (London, 2009).

De modo a controlar os sinais clínicos resultantes da terapêutica com toceranib podem ser adotadas várias medidas, como a redução da dose, modificação da frequência e interrupção da terapêutica, aliadas a um controlo sintomático dos efeitos adversos (London, 2014; EMA, 2014). As medidas a adotar face aos sinais clínicos apresentados pelo animal durante a terapêutica com o toceranib encontram-se apresentadas no anexo 1.

Apesar da reversão simples dos efeitos gastrointestinais secundários à terapêutica com os ITC, é importante e recomendada uma intervenção precoce (Gardner, 2016). O seu controlo implica um tratamento de suporte à base de anti-diarreicos, anti-eméticos e protetores gástricos (London, 2014; Gardner, 2016). De modo a prevenir o risco da ocorrência de ulceração gástrica, particularmente nos mastocitomas, pode-se revelar vantajosa a administração de inibidores da bomba de prótons, como por exemplo o omeprazol (Gardner, 2016).

A anorexia é um efeito adverso frequente e geralmente consegue ser revertida com a administração de fármacos anti-eméticos como a metoclopramida, maropitant ou ondansetron, ou a adição de prednisona numa dose anti-inflamatória (0,5mg/kg) (London, 2014).

Para tratamento da diarreia, está indicado o uso de metronidazol ou, quando esta é intermitente da loperamida (London, 2014, EMA, 2014).

A hepatotoxicidade associada à administração do toceranib é normalmente responsiva à descontinuação temporária da terapêutica com utilização conjunta de hepatoprotectores como a S-Adenosilmetionina (SAME) e a silimarina. Na retoma da terapêutica, deve-se reduzir a dose de toceranib ou, quando esta já se encontra numa dose baixa, modificar o esquema de administração, alargando o tempo entre administrações (EMA, 2014; Gardner, 2016).

A neutropénia raramente justifica a descontinuação da terapêutica ou a redução da dose administrada (EMA, 2014; London, 2014; Elliot, 2017).

A hipertensão e a síndrome de nefropatia com perda de proteína, apesar de serem pouco observados, estão comumente associados. Para controlo da hipertensão está recomendada a utilização de amlodipina (Gardner, 2016).

Na presença de proteinúria aconselha-se a suspensão da terapêutica, cujo período de duração dependerá da resolução da proteinúria, e administração de Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECAS) (enalapril ou benazepril). Quando se retoma a terapêutica, esta deve ser realizada numa dose mais baixa de modo a prevenir recorrências (Gardner, 2016). Para o controlo e intervenção o mais precoces possível deve-se monitorizar a pressão arterial e o rácio proteína/creatinina urinário em cães submetidos ao tratamento com o toceranib (Gardner et al., 2016; Tjostheim et al., 2016).

Caso se verifique a ocorrência de efeitos adversos, geralmente suspende-se o tratamento (Polton, 2014). A duração do período de interrupção do tratamento está relacionada com a gravidade do quadro clínico, havendo reinstituição da terapêutica com uma dose mais baixa na maioria dos casos (EMA, 2014; Elliott, 2017).

Grande parte dos efeitos adversos com o toceranib decorre da administração da dose de 3,25 mg/kg em dias alternados (London, 2003).

Bernabe et al. (2013) realizaram um estudo onde concluíram que a administração de doses mais baixas de toceranib (2,4-2,9 mg/kg a cada 48 horas) conduziu a resultados clínicos significativos, com menos efeitos adversos, permitindo uma administração sem interrupções secundárias à toxicidade e durante um maior período de tempo.

De modo a minimizar os efeitos adversos e para uma melhor adesão dos tutores dos animais à terapêutica, estes autores recomendam realizar o tratamento no intervalo de 2,5-2,75 mg/kg a cada 48 horas, ou num esquema de segundas/quartas/sextas (em que se procede à administração do fármaco 3 dias por semana, a cada 48 horas, e com pausa de 2 dias) (Bernabe et al., 2013).

#### **3.4.6. Resistência**

Tal como nos restantes fármacos quimioterápicos também nestes existe a possibilidade de desenvolvimento de resistências (London, 2014).

No Homem, a resposta das células tumorais a este tipo de fármacos é muito favorável, com taxas de resposta de 50%, mais altas do que as tipicamente observadas com os fármacos quimioterápicos convencionais. No entanto, na maior parte dos casos, estas respostas não perduram no tempo. Apresentam uma duração média de 6-18 meses até à ocorrência de recidivas e traduz-se na possibilidade de desenvolvimento de resistência adquirida (London, 2014).

Os mecanismos subjacentes à resistência ainda se encontram sob investigação, principalmente aqueles que ocorrem nos cães. No entanto, no Homem, algumas causas para o desenvolvimento de resistência já têm sido documentadas. Destas tem sido exemplo a ocorrência de mutações no local específico de ligação do fármaco (local de ligação ao ATP), estratégias que aumentam o efluxo do fármaco, sobre-expressão do ligando (que sobrecarrega a função do fármaco em se ligar ao seu local específico) e a formação de outras vias de sinalização responsáveis pelo crescimento tumoral (London, 2014).

#### **3.4.7. Utilização segura de fármacos citotóxicos administrados por via oral**

Verifica-se a presença de um risco potencial para quem manipula, prepara e administra os fármacos quimioterápicos (Smith et al., 2018).

Para prevenir a ocorrência de situações de toxicidade induzida por estes fármacos, uma correta manipulação e aplicação de regras de segurança devem ser praticadas por qualquer operador que contacte com estes produtos (Osborne, 2007). Para tal deve existir uma formação especializada para quem manipula estes fármacos, acerca dos riscos da sua utilização (Palminha, 2010).

O uso de equipamentos de proteção individual (EPI) e atuação perante possíveis dispersões do agente e contaminação do local constituem medidas que devem ser tidas em conta sempre que se manipula os quimioterápicos (Palminha, 2010).

Quando se realizam protocolos metronómicos ou terapêuticas com os ITC, estes compostos são administrados por via oral, pelo que devem ser utilizadas luvas para a sua manipulação. Como estes fármacos podem vir a ser administrados em casa pelos tutores dos animais, estes devem ser informados acerca da sua ação citotóxica e que existem riscos relativos à sua manipulação (Frimberger & Moore, 2017).

As informações que devem ser transmitidas aos tutores dos animais a realizar quimioterapia são (ECVIM, 2007; Ramsey, 2014; Smith et al., 2018):

- Manter o medicamento afastado das crianças e estas não devem ter contacto com os produtos de excreção dos animais;
- Ao manipular os fármacos, estes não devem ser partidos nem esmagados;
- Após a administração do medicamento, mesmo utilizando luvas, deve proceder-se à lavagem das mãos;
- Se o medicamento for escondido na comida, devem assegurar-se de que o animal o ingeriu na totalidade, de modo a evitar uma exposição acidental dos outros membros de casa;
- Indivíduos imunodeprimidos, crianças, idosos e grávidas não deverão contactar com os fármacos quimioterápicos e os animais sob tratamento durante o período de risco.

Como cuidados a ter com os produtos de excreção (fezes, urina, vômito, saliva), durante o período de risco (período variável de acordo com o fármaco e que tem em conta o tempo de excreção do mesmo) verifica-se (ECVIM, 2007; Smith et al., 2018):

- A utilização de luvas no contacto com os produtos de excreção;
- Os gatos devem permanecer em casa, a limpeza da caixa deve ser diária, utilizando luvas e máscara;
- Os cães devem permanecer sempre à trela, a recolha das fezes deve ser utilizada com o recurso a luvas, e no local da micção a urina deve ser diluída com água.

## 4. Importância do tratamento paliativo

O tratamento oncológico deverá procurar atingir a cura da doença ou, na sua impossibilidade, transformá-la, de uma afeção aguda, com alta mortalidade, numa crónica possível de gerir (Withrow, Vail & Page, 2013). Desta forma, quando se verifica que a cura é impossível, o objetivo do tratamento passa para a diminuição dos sinais clínicos e para o aumento do tempo de sobrevida (Holzner et al., 2001).

Em medicina veterinária, promove-se frequentemente a remissão tumoral e cuidados paliativos, garantindo uma melhoria ou manutenção da qualidade de vida do animal, aumentando (se possível) o seu tempo de sobrevivência (Argyle et al., 2008; Couto, 2014; Frimberger & Moore, 2017).

Atualmente tem-se dado cada vez mais importância ao bem-estar do doente. Um tratamento pode ser valorizado se melhorar a sua qualidade de vida, mesmo que não cause um impacto significativo em parâmetros usados para quantificar o sucesso do tratamento oncológico, como seja, a progressão da doença e a sobrevivência (Osoba, 2011).

Como princípios para garantir a qualidade de vida do doente oncológico deve realizar-se o controlo da dor, obter-se a manutenção da atividade funcional do animal e a minimizar-se os efeitos adversos associados ao tratamento instituído (Biller et al., 2016).

A maioria dos médicos veterinários sugere os cuidados paliativos quando confrontados com casos em que o cuidador recusa o tratamento mais indicado para o seu animal, ou quando este não implica um bem-estar maior para o doente (Palmer, 2015).

Os cuidados paliativos em oncologia veterinária devem atingir a melhor qualidade de vida para o doente, e, quando for possível, influenciar positivamente o curso da doença, controlar os seus sinais clínicos e permitir que a morte ocorra com o mínimo de sofrimento (Woods, 2010).

A cirurgia, quimioterapia e radioterapia podem ser usadas com fins paliativos sendo efetuadas de forma a controlar uma variedade de sinais clínicos. Se estes forem associados à presença física de uma massa, a redução da massa vai melhorar tanto os sintomas, como a dor associada (Page, 2001).

Se os animais forem submetidos a cirurgia paliativa, esta não vai incluir grandes margens de tecido normal. No caso da quimioterapia, esta é instituída de forma a reduzir ou a estabilizar o crescimento de neoplasias, sendo responsável por melhorar a sobrevida e a qualidade de vida dos animais. Relativamente à radioterapia, é usada uma combinação de doses associadas a poucos efeitos agudos nos tecidos normais e, para além de provocar uma diminuição do tamanho do tumor, existe analgesia associada (por inibição das células que secretam prostaglandinas) (Page, 2001).

### **III. Estudo retrospectivo**

Como referido durante a revisão bibliográfica, o fosfato de toceranib (Palladia®) é um fármaco recentemente aprovado para mastocitomas e é cada vez mais usado em oncologia veterinária. Apresenta atividade anti-angiogénica e anti-neoplásica e, apesar de se encontrar indicado para o tratamento de mastocitomas, tem sido utilizado noutros tipos de tumores.

#### **1. Objetivos**

Este estudo teve como objetivo geral a caracterização de uma amostra de doentes oncológicos cuja terapêutica integrava o uso do fosfato de toceranib (Palladia®).

Como objetivos específicos:

- Caracterizar os animais a fazer tratamento com o fosfato de toceranib quanto à idade, raça e género
- Caracterizar quanto ao tipo de tumor e presença de metastização
- Avaliar a realização de tratamento prévio
- Identificar o protocolo terapêutico com toceranib
- Identificar os efeitos adversos e avaliar a sua relação com o protocolo utilizado
- Identificar as medidas de controlo aplicadas para os efeitos adversos

#### **2. Materiais e métodos**

##### **2.1. Critérios de inclusão**

Foram incluídos todos os canídeos submetidos a terapêutica com o fosfato de toceranib, durante o período de Maio de 2013 a Maio de 2017, no Hospital Veterinário do Restelo e no Hospital Escolar da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa.

##### **2.2. Identificação dos doentes e colheita de dados**

Os animais foram identificados através do registo de faturação do medicamento.

Todos os dados foram recolhidos com recurso aos registos clínicos presentes no *software* informático Qvet.

## **2.3. Caracterização da amostra**

Após identificação dos doentes submetidos a terapêutica com o fosfato de toceranib, procedeu-se a uma caracterização da amostra tendo em conta os seguintes critérios:

### **2.3.1. Parâmetros relativos ao animal**

- Raça
- Idade
- Género

### **2.3.2. Parâmetros relativos à neoplasia**

- Classificação da neoplasia
- Metastização

### **2.3.3. Parâmetros relativos à terapêutica prévia**

- Farmacológica
- Cirúrgica

## **2.4. Protocolo Terapêutico**

Relativamente ao protocolo terapêutico fez-se a distribuição dos animais de acordo com:

### **2.4.1. Dose**

- Baixa: inferior a 2 mg/kg;
- Intermédia: entre 2 e 3 mg/kg;
- Alta: superior a 3 mg/kg.

### **2.4.2. Frequência de administração**

- Em dias intercalados (EOD),
- Segundas, quartas e sextas (SQS) com administração 3 vezes por semana.

### **2.4.3. Associação ou não com outros fármacos**

- Monoterapia
- Identificação do(s) fármaco(s) associado(s)



## 2.5. Efeitos Adversos

Os efeitos adversos foram, em parte, sinalizados pelos tutores e/ou observados pelo Médico Veterinário, no ato de consulta. Outros foram identificados pela análise dos resultados dos exames complementares de diagnóstico efetuados, nomeadamente hemograma e análises bioquímicas sanguíneas.

Os efeitos adversos identificados foram organizados nas seguintes categorias:

- Efeitos gastrointestinais: presença de anorexia, vômito, diarreia, hematoquécia e melena;
- Efeitos dermatológicos: presença de alopecia, rarefação do pelo e dermatite;
- Efeitos neuromusculares: presença de astenia e claudicação;
- Efeitos hematopoiéticos: presença de anemia, neutropénia e trombocitopénia, identificados através de avaliação de valor do hematócrito, número de neutrófilos e de plaquetas;
- Efeitos renais: valores de ureia e creatinina plasmáticas;
- Efeitos hepáticos: valores de alanina aminotransferase (ALT) e fosfatase alcalina sérica (FAS).

Não foram contabilizados como efeitos adversos:

- Presença de anemia, neutropénia ou trombocitopénia, antes do início do tratamento, a não ser que estas tenham aumentado de gravidade e possa existir relação de causalidade com o fármaco.
- Presença de ureia e creatinina aumentadas antes do tratamento, a não ser que estas tenham aumentado de gravidade e possa existir relação de causalidade com o fármaco.
- Presença de transaminases (ALT e FAS) aumentadas antes do tratamento, a não ser que estas tenham aumentado de gravidade e possa existir relação de causalidade com o fármaco.

A gravidade dos efeitos adversos hematopoiéticos e hepáticos foi classificada de acordo com o guia do *Veterinary cooperative group – common terminology criteria for adverse events* (2011), cujos valores se sumarizam na tabela 2.

**Tabela 2** - Classificação dos efeitos adversos hematopoiéticos e hepáticos quanto à gravidade (adaptado de VCOG-CTCAE, 2011).

| Graus              | 1                                     | 2                                   | 3                                   | 4                               | 5     |
|--------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|-------|
| <b>Hematócrito</b> | 30 - 33%                              | 20 - 30%                            | 15 – 20%                            | <15%                            | Morte |
| <b>Neutrófilos</b> | 1500 – 3620 / $\mu$ L                 | 1000 – 1499/ $\mu$ L                | 500 – 999/ $\mu$ L                  | <500/ $\mu$ L                   | Morte |
| <b>Plaquetas</b>   | 100 - 117 x 10 <sup>3</sup> / $\mu$ L | 50 – 99 x 10 <sup>3</sup> / $\mu$ L | 25 – 49 x 10 <sup>3</sup> / $\mu$ L | <25 x 10 <sup>3</sup> / $\mu$ L | Morte |
| <b>ALT</b>         | > 113 - 169 IU/L                      | > 169 - 452 IU/L                    | > 452 – 1130 IU/L                   | > 1130 IU/L                     | Morte |
| <b>FAS</b>         | > 130 – 325 IU/L                      | > 325 – 650 IU/L                    | > 650 – 2600 IU/L                   | > 2600 IU/L                     | Morte |

## 2.6. Medidas de controlo dos efeitos adversos

- Interrupção da administração de toceranib
- Alteração da dose administrada
- Alteração da frequência de administração
- Terapêutica sintomática de suporte dos efeitos secundários

## 2.7. Análise estatística

Os dados foram compilados em folha de cálculo no programa Microsoft Office Excel 2013® (Microsoft Office 2013 ®) e a sua análise estatística realizada através do *software* R® (versão 3.4.3.) com a extensão R Commander.

Realizou-se uma análise descritiva dos dados, com cálculo da média, mediana, desvio-padrão, valor mínimo e valor máximo para os parâmetros idade e dose de toceranib utilizada. Foram calculadas as frequências absolutas e relativas para os restantes parâmetros.

### 3. Resultados

#### 3.1. Caracterização da amostra

Foram identificados, no período e locais estipulados nos critérios de inclusão, 38 canídeos que cumpriam o critério de inclusão “submetidos a terapêutica com o toceranib”.

##### 3.1.1. Parâmetros relativos ao animal

Dos 38 animais incluídos no estudo 15 eram sem raça definida (SRD) (39,5%). A raça mais representada foi o Labrador Retriever com 18,4% (7/38) dos casos, seguindo-se o Boxer, com uma frequência de 7,9% (3/38).

As restantes raças identificadas encontram-se representadas na tabela 3.

**Tabela 3 – Distribuição das raças presentes na amostra em estudo (n=38)**

| Raça               | Frequência Absoluta | Frequência Relativa (%) |
|--------------------|---------------------|-------------------------|
| SRD                | 15                  | 39,5                    |
| Labrador Retriever | 7                   | 18,4                    |
| Boxer              | 3                   | 7,9                     |
| Cocker Spaniel     | 2                   | 5,3                     |
| Husky              | 2                   | 5,3                     |
| Rottweiler         | 2                   | 5,3                     |
| Cane Corso         | 1                   | 2,6                     |
| Caniche            | 1                   | 2,6                     |
| Fox Terrier        | 1                   | 2,6                     |
| Golden Retriever   | 1                   | 2,6                     |
| Irish Terrier      | 1                   | 2,6                     |
| Setter Inglês      | 1                   | 2,6                     |
| Yorkshire Terrier  | 1                   | 2,6                     |

A idade dos animais da amostra em estudo variou entre 7 e 18 anos, tendo a idade média correspondido a  $11,3 \pm 2,5$  anos. A mediana da idade foi de 12 anos.

Verificou-se que dos animais identificados, 52,6% (20/38) eram fêmeas, sendo que 50% (10/20) tinham sido submetidas a ovariectomia (OVH).

Os machos representaram 47,4% (18/38) dos casos, sendo 44,4% (8/18) castrados e 55,6% (10/18) inteiros.

### 3.1.2. Parâmetros relativos à neoplasia

Relativamente à classificação da neoplasia, os carcinomas apresentaram uma maior frequência, correspondendo a 44,7% (17/38) da amostra em estudo, seguindo-se os mastocitomas com 31,6% (12/38). Os melanomas (3/38), foram registados com uma frequência de 7,9% e os quemodectomas e sarcomas (2/38) identificados com uma frequência de 5,3%. Com menor representatividade observaram-se os GIST e o meningioma, ambos com 1 elemento, numa frequência de 2,6% cada.

No caso dos carcinomas, identificaram-se 12 tipos diferentes (Tabela 4).

No que diz respeito ao parâmetro da metastização, verificou-se que 55,3% (21/38) tinham metástases e 44,7% (17/38) não apresentavam evidências de metastização.

**Tabela 4 – Tipo de carcinomas observados**

| <b>Tipo de carcinoma</b>                 | <b>Número de casos</b> |
|--|------------------------|
| Carcinoma hepatocelular                  | 3                      |
| Adenocarcinoma das glândulas anais       | 2                      |
| Carcinoma nasal                          | 2                      |
| Carcinoma pulmonar                       | 2                      |
| Carcinoma das células escamosas          | 1                      |
| Adenocarcinoma das glândulas ceruminosas | 1                      |
| Carcinoma das células de Merckel         | 1                      |
| Carcinoma duodenal                       | 1                      |
| Carcinoma gástrico                       | 1                      |
| Carcinoma mesentérico                    | 1                      |
| Carcinoma tímico                         | 1                      |
| Carcinoma vesical                        | 1                      |
| <b>Total</b>                             | <b>17</b>              |

### 3.1.3. Parâmetros relativos à terapêutica prévia

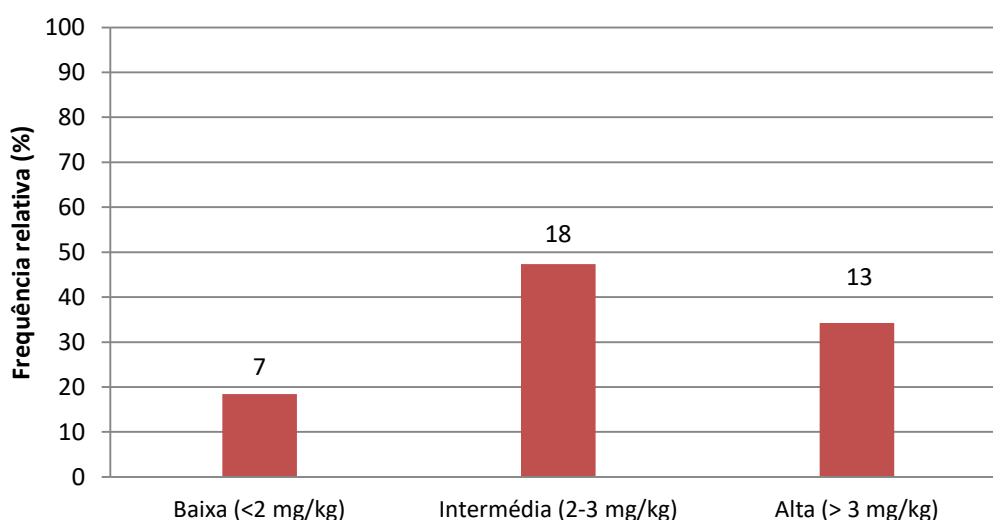
Dos animais em estudo 50% (19/38) foram submetidos a tratamento antineoplásico anterior à administração de toceranib. Destes em 58% dos animais (11/19) foi realizada apenas terapêutica farmacológica, correspondendo à quimioterapia convencional, 21% (4/19) realizaram unicamente cirurgia e 21% (4/19) foram submetidos a ambas as terapêuticas.

## 3.2. Protocolo Terapêutico

### 3.2.1. Dose

A dose de fosfato de toceranib utilizada variou entre 0,93 e 3,47 mg/kg, com a dose média de  $2,64 \pm 0,64$  mg/kg. A mediana da dose foi de 2,86 mg/kg. O gráfico 1 ilustra as frequências absolutas e relativas dos animais que foram submetidos a doses baixas (<2mg/kg), intermédias (2-3mg/kg) e altas (>3mg/kg).

**Gráfico 1 - Frequência relativa e absoluta das doses utilizadas**



Pelos dados recolhidos verifica-se que em 47,4% (18/38) dos casos ocorreu a administração de uma dose intermédia de toceranib. No entanto, em mais do que um terço dos casos (34,2%;13/38) a dose administrada foi superior a 3 mg/kg.

### 3.2.2. Frequência

Relativamente à frequência de administração, 50% (19/38) dos animais realizaram o fármaco em dias intercalados (EOD).

### 3.2.3. Associações com outros fármacos

Verificou-se que 31,6% (12/38) dos animais realizou o toceranib em monoterapia e os restantes 68,4% (26/38) realizaram terapêutica em associação.

A tabela 5 indica a frequência absoluta e a relativa das associações utilizadas.

**Tabela 5 – Associações terapêuticas com o toceranib**

| <b>Associações Terapêuticas</b> | <b>Frequência absoluta</b> | <b>Frequência Relativa (%)</b> |
|---------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| Toceranib + Prednisolona        | 12                         | 46,2                           |
| Toceranib + AINES               | 10                         | 38,5                           |
| Toceranib + Ciclofosfamida      | 4                          | 15,4                           |

Identificou-se que a associação mais frequente foi a de toceranib e prednisolona com 46,2% (12/26), seguida de toceranib e AINES em 38,5% (10/26) e toceranib e ciclofosfamida em 15,4% (4/26) dos casos. Dos animais que efetuaram a associação com AINES, 80% (8/10) realizaram-na com meloxicam e 20% (2/10) com piroxicam.

### 3.3. Efeitos Adversos

Dos 38 animais em estudo, foram excluídos para a identificação dos efeitos adversos 6 animais (com neoplasia hepática e gastrointestinal), cuja sintomatologia se poderia atribuir à neoplasia e não ao tratamento, resultando num n=32. Dos 32 casos avaliados verificou-se que 31 animais, correspondendo a 96,8% da amostra (31/32), apresentaram pelo menos um efeito adverso, durante o período de tratamento.

Na tabela 6 são apresentadas as frequências, absoluta e relativa, dos casos em que se registaram efeitos adversos observados pelos tutores e Médico Veterinário no ato de consulta. Os efeitos adversos mais frequentes foram de natureza gastrointestinal, observados em 90,3% (28/31) dos casos. A estes seguiram-se os neuromusculares e dermatológicos com 25,8% (8/31) e 12,9% (4/31) de casos, respetivamente.

**Tabela 6 – Frequência absoluta e relativa dos efeitos adversos observados pelos tutores e Médico Veterinário no ato de consulta.**

| <b>Efeito adverso</b>          | <b>Frequência absoluta</b> | <b>Frequência relativa (%)</b> |
|--------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| <b>Gastrointestinal (n=31)</b> | 28                         | 90,3                           |
| <b>Neuromuscular (n=31)</b>    | 8                          | 25,8                           |
| <b>Dermatológico (n=31)</b>    | 4                          | 12,9                           |

Procedeu-se adicionalmente a uma identificação dos efeitos adversos presentes nos 15 registos de exames complementares de diagnóstico (hemograma e análises bioquímicas sanguíneas).

Na tabela 7 são apresentadas as frequências, absoluta e relativa dos efeitos adversos identificados através das análises sanguíneas. Dos 15 animais com registo de análises

sanguíneas, 80% (12/15) exibiram efeitos hematopoiéticos, 13,3% (2/15) efeitos hepáticos e nenhum apresentou efeitos renais.

**Tabela 7** - Frequência absoluta e relativa dos efeitos adversos identificados pelas análises sanguíneas.

| Efeito adverso               | Frequência absoluta | Frequência relativa (%) |
|------------------------------|---------------------|-------------------------|
| <b>Hematopoiético (n=15)</b> | 12                  | 80,0                    |
| <b>Hepático (n=15)</b>       | 2                   | 13,3                    |
| <b>Renal (n=15)</b>          | 0                   | 0                       |

A tabela 8 indica as combinações de efeitos adversos observadas. Dos 15 animais em que foi possível obter todos os parâmetros (sinais clínicos e exames complementares de diagnóstico (hemograma e análises bioquímicas sanguíneas)), todos apresentaram pelo menos um efeito adverso. Apenas 5 (5/15; 33,3%) animais apresentaram combinação com mais do que 2 efeitos adversos. As associações de efeitos adversos mais frequentes foram as gastrointestinais com hematopoiéticos, presentes em 10/15 animais (66,7%). Em 3/15 animais (20%) verificou-se uma combinação de efeitos hematopoiéticos e neuromusculares.

**Tabela 8** - Frequência absoluta e relativa da combinação dos efeitos adversos

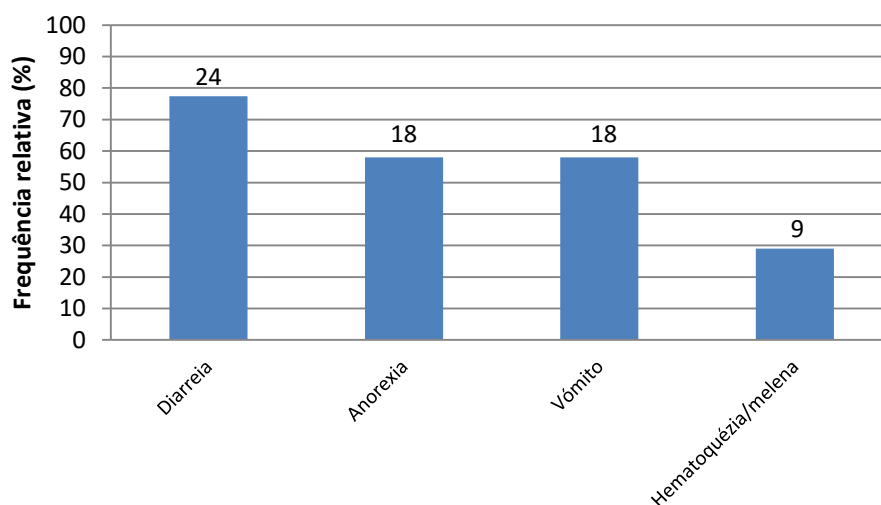
| Efeito adverso (n=15)   | Gastrointestinal | Dermatológico | Neuromuscular | Hematopoiético | Renal | Hepático |
|-------------------------|------------------|---------------|---------------|----------------|-------|----------|
| <b>Gastrointestinal</b> |                  |               |               |                |       |          |
| <b>Dermatológico</b>    | 1/15 (6,7%)      |               |               |                |       |          |
| <b>Neuromuscular</b>    | 4/15 (26,6%)     | 0             |               |                |       |          |
| <b>Hematopoiético</b>   | 10/15 (66,7%)    | 1 (6,7%)      | 3 (20%)       |                |       |          |
| <b>Renal</b>            | 0                | 0             | 0             | 0              |       |          |
| <b>Hepático</b>         | 1/15 (6,7%)      | 0             | 0             | 0              | 0     |          |

### 3.3.1. Gastrointestinais

Tal como apresentado na tabela 6, os efeitos gastrointestinais são os mais frequentes da terapêutica com o toceranib.

A diarreia foi o sinal clínico mais frequente na amostra em estudo (n=31), tendo ocorrido em 24 animais (24/31; 77,4% dos casos). A anorexia e o vômito foram efeitos identificados em igual número (18/31), representando 58,1% dos casos. A hemorragia gastrointestinal (sob a forma de hematoquézia ou melena) foi detetada em 9 animais (29%) (gráfico 2).

**Gráfico 2** – Distribuição dos sinais gastrointestinais pela amostra em estudo.



### 3.3.2. Hematopoiéticos

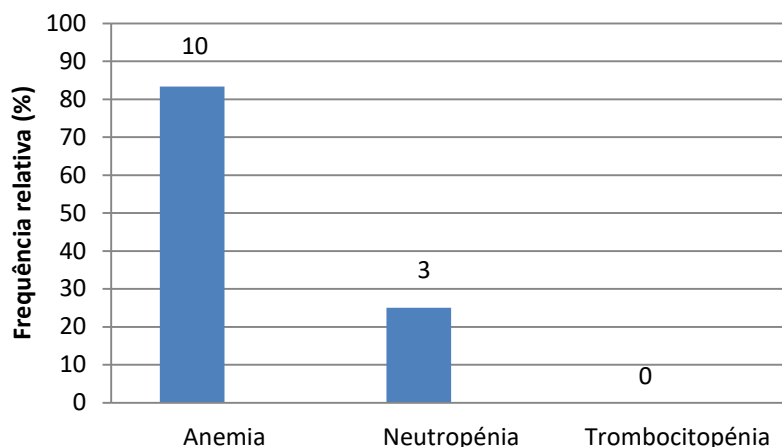
Dos animais em que foi possível obter os dados das análises sanguíneas (n=15), 12 (12/15, 80%) apresentaram alterações indicativas de efeitos hematopoiéticos.

A anemia foi o sinal presente num maior número de animais (10/12), com uma frequência de 83,3%, seguindo-se a neutropénia presente em 3 animais (3/12, 25%). Não se identificou nenhum caso com trombocitopenia (gráfico 3).

Relativamente à gravidade dos efeitos, no que diz respeito à anemia, verificou-se que o grau 2 foi o mais representativo (6/10, 60%) e todos os casos que apresentaram neutropénia desenvolveram-na em grau 1.



**Gráfico 3 – Distribuição dos sinais hematopoiéticos pela amostra em estudo.**



### **3.3.3. Outros efeitos adversos**

Os restantes efeitos analisados foram identificados com uma frequência menor que os anteriores, distribuindo-se do seguinte modo:

- Efeitos neuromusculares: 8 casos (8/31, 25,8%) com fraqueza muscular/astenia;
- Efeitos dermatológicos: 4 casos (4/31, 12,9%) em que ocorreu alopecia, rarefação do pelo ou dermatite;
- Efeitos hepáticos: dos animais com exames complementares de diagnóstico (n=15) apenas dois animais apresentaram ALT e FAS aumentadas, entre os animais que apresentaram algum tipo de alteração na analítica sanguínea (2/15, 13,3%);
- Efeitos renais: não foi identificado nenhum caso com a presença dos parâmetros renais aumentados que fossem atribuíveis à terapêutica.

### **3.3.4. Ocorrência dos efeitos adversos em função do protocolo**

A tabela 9 apresenta a distribuição dos efeitos adversos em função do protocolo utilizado (associação terapêutica, dose e frequência).

Dos animais com efeitos adversos e que fizeram toceranib em monoterapia (8/31; 25,8%), 4 realizaram dose intermédia e 4 dose baixa. A frequência de administração foi na sua maioria SQS (7/8; 87,5%).

O protocolo toceranib em monoterapia com dose baixa e com administração SQS apresentou 9,6% (3/31) de efeitos gastrointestinais, 3,2% (1/31) de efeitos neuromusculares e 20% (3/15) de efeitos hematopoiéticos (que consistiram em anemia).

Dos animais com efeitos adversos e que fizeram toceranib em associação com AINES (7/31; 22,6%), 5 fizeram-no em dose intermédia, 1 em dose alta e 1 em dose baixa. A frequência de administração foi na sua maioria SQS (5/8; 62,5%).

No protocolo toceranib em dose intermédia e AINES, com administração SQS, apresentou 12,9% (4/31) de efeitos gastrointestinais e foi o único protocolo em que se verificou o desenvolvimento de efeitos hepáticos (2/15; 13,3%).

Dos animais com efeitos adversos e que fizeram toceranib e prednisolona (12/31; 38,7%), em 8 foi administrada dose alta, 3 dose intermédia e em 1 dose baixa. Todos os animais que fizeram toceranib em dose alta com prednisolona, procedeu-se a uma administração em dias intercalados do toceranib. Este protocolo apresentou 22,5% (7/31) de efeitos adversos gastrointestinais, 6,5% (2/31) de efeitos neuromusculares e 26,7% (4/15) de efeitos hematopoiéticos.

Os efeitos adversos gastrointestinais manifestaram-se independentemente do protocolo utilizado e com uma maior frequência (7/31; 22,5%) quando utilizado em associação com prednisolona em dose alta.

**Tabela 9 – Frequência absoluta e relativa dos efeitos adversos em função do protocolo (dose, frequência e associação)**

| Associação                           | Dose              | Frequência | Gastrointestinal | Neuromuscular | Dermatológico | Hematopoiético | Hepático     |
|--------------------------------------|-------------------|------------|------------------|---------------|---------------|----------------|--------------|
| Toceranib<br>Monoterapia<br>n=8      | Intermédia<br>n=4 | EOD        | 1/31 (3,2%)      | 0             | 0             | 0              | 0            |
|                                      |                   | n =1       |                  |               |               |                |              |
|                                      |                   | SQS        | 3/31 (9,6%)      | 0             | 1/31 (3,2%)   | 3/15 (20%)     | 0            |
|                                      | Baixa<br>n=4      | SQS        | 3/31 (9,6%)      | 1/31 (3,2%)   | 0             | 3/15 (20%)     | 0            |
| Toceranib +<br>ciclofosfamida<br>n=4 | Alta n=1          | EOD        | 1/31 (3,2%)      | 0             | 0             | NA             | NA           |
|                                      |                   | n=1        |                  |               |               |                |              |
|                                      | Intermédia<br>n=3 | EOD        | 2/31 (6,5%)      | 0             | 1/31 (3,2%)   | NA             | NA           |
|                                      |                   | SQS        | 1/31 (3,2%)      | 1/31 (3,2%)   | 0             | NA             | NA           |
| Toceranib +<br>AINES<br>n=7          | Alta n=1          | EOD        | 1/31 (3,2%)      | 0             | 0             | NA             | NA           |
|                                      |                   | n=1        |                  |               |               |                |              |
|                                      |                   | SQS        | 0                | 0             | 0             | 0              | 0            |
|                                      | Intermédia<br>n=5 | EOD        | 1/31 (3,2%)      | 0             | 0             | NA             | NA           |
|                                      |                   | n=1        |                  |               |               |                |              |
|                                      |                   | SQS        | 4/31 (12,9%)     | 0             | 0             | 1/15 (6,7%)    | 2/15 (13,3%) |
| Toceranib +<br>Prednisolona<br>n=12  | Alta n=8          | EOD        | 7/31 (22,5%)     | 2/31 (6,5%)   | 1/31 (3,2%)   | 4/15 (26,7%)   | 0            |
|                                      |                   | n=8        |                  |               |               |                |              |
|                                      |                   | SQS        | 0                | 0             | 0             | 0              | 0            |
|                                      | Intermédia<br>n=3 | EOD        | 1/31 (3,2%)      | 0             | 0             | 0              | 0            |
|                                      |                   | n=1        |                  |               |               |                |              |
|                                      |                   | SQS        | 2/31 (6,5%)      | 2/31 (6,5%)   | 0             | 1/15 (6,7%)    | 0            |
|                                      | Baixa n=1         | EOD        | 1/31 (3,2%)      | 0             | 0             | NA             | NA           |
|                                      |                   | n=1        |                  |               |               |                |              |
|                                      |                   | SQS        | 0                | 0             | 0             | 0              | 0            |
|                                      |                   | n=0        |                  |               |               |                |              |

**Legenda:** EOD – Administração em dias intercalados; SQS– administração às segundas, quartas e sextas; NA – não avaliado

### 3.4. Controlo dos efeitos adversos

Verificou-se que dos animais que apresentaram efeitos adversos, (31) todos realizaram tratamento sintomático de suporte mas, apenas 9 (9/31; 29%), foram sujeitos às medidas efetivas de controlo.

A interrupção da terapêutica ocorreu em 9 animais (29%), apresentando uma duração média de 9 dias (mínimo 3 e máximo 15 dias). Esta, ocorreu apenas uma vez para a maioria dos animais à exceção de 1 que realizou duas interrupções.

Dos animais que tiveram alteração da dose inicialmente prescrita (3/31; 9,7%), ocorreu uma redução entre 20-50%.

A redução da frequência de administração verificou-se em 2 animais, tendo esta passado de 3 vezes por semana para 2 vezes por semana, em ambos.

A tabela 10 apresenta o número de animais que foram submetidos às medidas de controlo referidas e a sua respetiva frequência relativa.

**Tabela 10** – Frequência absoluta e relativa das medidas utilizadas para o controlo dos efeitos adversos

| Medida de controlo    | Frequência absoluta (N=31) | Frequência Relativa (%) |
|-----------------------|----------------------------|-------------------------|
| Interrupção           | 9                          | 29,0                    |
| Redução da dose       | 3                          | 9,7                     |
| Redução da frequência | 2                          | 6,5                     |

Todos os animais que apresentaram efeitos adversos foram submetidos a tratamento sintomático de suporte sob a forma de antibioterapia (metronidazol) na presença de diarreia, anti-eméticos (maropitant ou metoclopramida), anti-ácido (omeprazol) e protector gástrico (sucralfato). Num caso com neutropénia foi administrado amoxicilina com ácido clavulânico. Dos 31 animais, 2 tiveram que ser submetidos a hospitalização para um controlo mais rigoroso da sintomatologia.

## 4. Discussão

O presente estudo consistiu na análise retrospectiva de uma amostra de 38 canídeos que realizaram terapêutica com toceranib, em dois hospitais veterinários, entre Maio de 2013 a Maio de 2017.

Este estudo, tratando-se de uma análise retrospectiva, tem várias limitações, sendo as mais evidentes o facto dos animais dos grupos de tratamento não serem escolhidos aleatoriamente e a ausência de um grupo controlo.

Para além disto, a amostra reduzida, a grande variabilidade de tumores e a utilização de diferentes protocolos dificulta a análise estatística e a interpretação dos resultados e contribui para uma dificuldade em encontrar diferenças estatisticamente significativas.

Outra das limitações consiste no facto de que a identificação dos efeitos adversos foi efetuada a partir das fichas clínicas do animal e, por isso, está dependente do tipo de anotações realizadas pelo clínico, bem como da informação veiculada pelo tutor do animal a esse clínico.

A seleção de uma amostra mais uniforme e de maiores dimensões permitiria uma avaliação mais criteriosa e direcionada de todos os parâmetros analisados.

Dos 38 casos, verificou-se uma predominância de cães sem raça definida (15/38; 39,5%) com uma idade mediana de 12 anos e uma maior frequência de fêmeas (52,6%).

No que diz respeito aos parâmetros relativos à neoplasia (tipo de tumor e metastização) verificou-se que o toceranib foi utilizado noutro tipo de tumores para além da indicação terapêutica autorizada, com maior frequência até em carcinomas (44,7%) do que em mastocitomas (31,6%), indo ao encontro dos resultados dos estudos que indicam que este fármaco pode ser utilizado noutros tipos de tumores, quer expressem ou não o KIT (London, 2011), por apresentar também atividade anti-angiogénica pelo bloqueio do VEGFR e PDGFR $\beta$  a sua utilização é benéfica noutros tipos de tumores, nomeadamente em carcinomas (London, 2014).

Outro dos parâmetros investigados foi a presença ou ausência de metastização. Dos 38 animais em estudo, a maioria apresentou metástases (55,3%). Apesar de ainda não se saber acerca da potencial utilidade do toceranib na presença de metastização (London, 2014), a maior parte dos estudos verifica que os animais que são submetidos ao tratamento com o toceranib apresentam metástases (London, 2009; London, 2011; Bernabe, 2013). Porém London et al., (2009) verificaram que cães com mastocitomas sem metástases respondem melhor ao tratamento do que aqueles que as apresentavam (taxa de resposta de 67% vs 46%).

Nos animais que não apresentam metástases pode recorrer-se a outros tipos de tratamento, como a cirurgia ou a quimioterapia convencional, estando esta escolha dependente do tipo de tumor, do estado clínico do animal e dos fatores de prognóstico.

Relativamente à realização ou não de tratamento prévio à administração de toceranib, verificou-se que da amostra em estudo 50% realizou tratamento prévio. De acordo com a bibliografia, a terapêutica com inibidores das tirosina-cinases não está indicada como sendo a primeira opção terapêutica. Geralmente só depois da terapêutica mais indicada não apresentar resposta ou não existirem alternativas disponíveis, é que se opta pelos inibidores das tirosina-cinases (Blackwood et al., 2012). Dos que não realizaram tratamento prévio, a idade dos animais (mais de 50% apresentava idades superiores a 14 anos), o estado avançado da neoplasia (cerca de 52% apresentava metástases), e o tipo de tumor (47% corresponderam a carcinomas), são fatores comuns na escolha como primeira opção terapêutica.

No estudo realizado a dose mais utilizada foi uma dose intermédia (2-3 mg/kg) em 47,4% dos casos. Quanto à frequência de administração, em 50% dos animais o toceranib foi administrado 4 vezes por semana (EOD) e 50% 3 vezes por semana (SQS). De acordo com a bibliografia, o recomendado é 3,25mg/kg (dose máxima tolerada) com administração em dias intercalados (EOD), significando que a maior parte dos animais da amostra em estudo realizaram doses inferiores às recomendadas. De facto, já foram efetuados estudos que comprovam que o protocolo terapêutico recomendado está associado a uma maior ocorrência de efeitos adversos do que quando são utilizadas doses mais baixas do fármaco (London et al., 2003; Bernabe et al., 2013). Uma das preocupações seria o facto de que, se a utilização de doses mais baixas, apresentaria o efeito desejado em termos anti-tumorais e anti-angiogénicos. O estudo realizado por Bernabe et al. (2013) demonstrou que intervalos de 2,4-2,9 mg/kg de toceranib são responsáveis por inibir os recetores específicos e estão associados a menos efeitos adversos. O estudo de London et al. (2012), sugere que doses inferiores às recomendadas podem de igual forma apresentar benefício clínico, permitindo uma administração deste fármaco a longo termo. Simultaneamente, refere que uma maior frequência de administração (EOD), em relação ao sistema Segundas, Quartas e Sextas, está associado a um aumento da resposta ao tratamento.

Verificou-se que 31,6% dos animais realizou o toceranib como fármaco único, e os restantes 68,4% em associação. Dos fármacos utilizados em associação verificou-se que a associação com prednisolona foi a mais frequente (46,2%), realizando-se na presença de mastocitomas. Durante muitos anos os benefícios dos corticosteróides, como a prednisolona, têm sido descritos no tratamento de mastocitomas. O estudo de Takahashi et al. (2000) demonstrou que os corticosteroides inibem a proliferação do mastocitoma canino e induzem a apoptose das células tumorais através da sua interação com os recetores de glucocorticóides presentes no citosol dos mastócitos neoplásicos.

A associação toceranib e prednisolona, apesar de pouco estudada, tem apresentado melhores resultados no tratamento de mastocitomas relativamente à utilização do toceranib

em monoterapia. Esta associação tem apresentado maiores taxas de resposta quando conjugada com radioterapia (Carlsten et al., 2012). Já foi responsável inclusive por induzir remissão num canídeo com leucemia (Carlsten et al., 2012; Pérez et al., 2013).

Dos 12 casos aos quais se administrou a associação toceranib e prednisolona verificou-se que em 3 (3/12; 25%) estava a ser administrada simultaneamente vimblastina. Esta associação apresenta a vantagem de permitir o mesmo resultado com uma redução de mais de 50% da dose de vimblastina, comparado com o seu uso como composto único (Robat et al., 2012).

A segunda associação mais frequente foi a de toceranib com AINES (38,5%), sendo que o meloxicam foi utilizado em 8 animais e o piroxicam em 2 animais. Ainda não se compreende na sua totalidade o papel dos AINES na inibição tumoral, e clinicamente não se encontraram até ao momento, diferenças entre o uso de AINES não seletivos como o piroxicam, ou os que inibem preferencialmente a COX-2, como por exemplo o meloxicam (Kahn et al., 2013). Em 15,4% verificou-se a associação entre ciclofosfamida e toceranib. Esta associação para além dos efeitos anti-angiogénicos e anti-neoplásicos do toceranib apresenta uma função imunomoduladora ao ser administrada conjuntamente com a ciclofosfamida (London, 2009; Mitchell, Thamm, & Biller, 2012).

A terapêutica com o toceranib não é isenta de efeitos adversos, tal como foi confirmado com este estudo.

Verificou-se uma predominância de efeitos gastrointestinais (90,3%) e hematopoiéticos (80%). De facto, os sinais gastrointestinais são os mais frequentes com este tipo de terapêutica. Uma das razões explicadas por London (2003), consiste no facto do toceranib inibir as vias de sinalização nas células intersticiais de Cajal que são responsáveis pelo controlo da motilidade intestinal. Na ausência deste controlo verifica-se uma hipermotilidade intestinal e consequente diarreia.

No que diz respeito aos efeitos adversos hematopoiéticos manifestaram-se, no estudo, por anemia (83,3%) e neutropénia (25%).

Apesar da neutropénia ser o efeito adverso de natureza hematopoiética, mais descrito com o uso do toceranib (London et al., 2003; London et al., 2009; Bernabe et al., 2013), a anemia demonstrou-se como o mais frequente neste estudo.

Os eritrócitos no cão têm um tempo de semivida de aproximadamente 120 dias, o que torna a anemia um efeito adverso da quimioterapia raro e, normalmente, sem significado clínico (Frimberger & Moore, 2017). Para se verificar uma anemia secundária à quimioterapia, deverão decorrer cerca de 3 a 4 meses após a administração do fármaco (Couto, 2014; Frimberger & Moore, 2017). Neste estudo verificou-se a identificação de anemia nos primeiros e segundos seguimentos realizados após início da terapêutica, correspondendo a 8 e 15 dias. Esta situação pode eventualmente ser explicada pela ocorrência de um

síndrome paraneoplásico (anemia da doença crónica, anemia hemolítica imuno-mediada, perda crónica de sangue, mieloptise ou anemia hemolítica microangiopática), ou até mesmo por ação de alguns fatores relacionados com o animal, como a má nutrição, idade do animal e alteração da função orgânica (Mellanby, 2010; Couto, 2014). De facto 3 animais com anemia apresentaram simultaneamente hematoquézia ou melena, podendo esta ser uma das justificações para os achados identificados.

Os neutrófilos são as células com o tempo de semi-vida mais curto, em comparação com as restantes células hematopoiéticas, e são o tipo celular mais afetado por modificações nas vias de sinalização (London et al., 2003).

Neste estudo identificaram-se 3 animais (23,1%) que apresentaram neutropénia durante o período de tratamento com o toceranib. Em todos eles, a neutropénia desenvolvida foi de grau 1, permanecendo assim ao longo do período de tratamento. Na quimioterapia convencional, a neutropénia é um dos efeitos adversos mais frequentes, cuja gravidade pode ser clinicamente significativa (Elliott, 2017). No entanto, a neutropénia causada pelo toceranib é geralmente ligeira, não apresentando valores inferiores a 1500 neutrófilos por  $\mu\text{L}$ . Este grau de neutropénia não constitui uma ameaça à sobrevivência, nem propícia os cães a infeções bacterianas, não sendo geralmente necessário o recurso a antibioterapia (London, 2009; Elliott, 2017).

Outros efeitos adversos identificados foram dermatológicos e neuromusculares, em 4 e 8 casos, respetivamente. Apesar de se encontrarem descritas com o uso do toceranib ainda não existem explicações para a sua ocorrência, julgando-se que possam corresponder a efeitos relacionados com os processos tumorais (London et al., 2003; London et al., 2009; London et al., 2011; Bernabe et al., 2013). Neste estudo, não foi identificado nenhum animal que apresentasse sinais de lesão renal, através dos parâmetros analisados.

Encontra-se descrito associado ao tratamento com inibidores das tirosina-cinases e, já foi identificado em cães com o toceranib, um síndrome de nefropatia com perda de proteína (Bernabe et al., 2013). Nesse estudo, foi relatada proteinúria em 4 dos 40 animais, todos com sedimento inativo e ausência de hematúria. Este mecanismo, ainda carecendo de confirmação, poderá dever-se ao bloqueio dos recetores do VEGF, traduzindo-se numa perda da integridade dos capilares fenestrados e consequente perda de proteína (Bernabe et al., 2013).

No presente estudo não foram realizadas urianálises, sendo que este tipo de efeito não foi avaliado, uma vez que estes parâmetros só são realizados se os animais se encontrarem sintomáticos para tal.

O protocolo toceranib e AINES, foi o único em que se verificou o desenvolvimento de efeitos hepáticos (13,3%). De facto, ambos os compostos são metabolizados no fígado e podem ser responsáveis pela elevação das enzimas hepáticas observada. Esta alteração também



se encontra descrita no estudo de London et al. (2015) que utilizou em associação o toceranib com piroxicam em cães com osteossarcoma. London et al. (2015) refere ainda que este tipo de efeito se resolveu com a descontinuação temporária da terapêutica.

Apesar de serem referidos como menos frequentes com esta modalidade terapêutica, os efeitos adversos são uma realidade na prática clínica. Assim, é fundamental a sua identificação e a aplicação de medidas de controlo, que devem ser realizadas o mais precocemente possível, de modo a manter a qualidade de vida dos animais. A aplicação destas medidas é essencial para garantir o sucesso terapêutico e facilitar a adesão dos tutores a este tipo de terapêutica. Os tutores devem ainda ser informados acerca dos efeitos adversos mais frequentes e estar alerta para a sua ocorrência, transmitindo essa informação ao Médico Veterinário.

Neste estudo, todos os animais que manifestaram efeitos adversos foram sujeitos à aplicação de medidas de controlo. Estas medidas consistiram na interrupção da terapêutica (por períodos que variaram entre 3-15 dias), na redução da dose ou frequência inicialmente aplicada, bem como, na instituição de terapêutica de suporte, essencialmente para controlo dos efeitos gastrointestinais. Apesar de menos frequente também ocorreu a necessidade de hospitalização.

A interrupção da terapêutica foi necessária em 9 animais (29%), sendo que em 7 deles a principal razão deveu-se à ocorrência de diarreia. A duração média das interrupções foi de 9 dias e os animais só retomavam a terapêutica quando existia a resolução completa dos efeitos adversos. Houve um caso que teve que interromper o tratamento mais do que uma vez, para controlo dos efeitos gastrointestinais.

A interrupção do tratamento e a redução da dose, na maioria dos casos encontram-se associadas. Após a interrupção da administração do fármaco, (quando se reiniciou), reduziu-se a dose aplicada. A alteração da dose ocorreu em 3 animais (9,7%), verificando-se uma redução entre 20-50% da dose inicial. Em 2 animais (6,5%), verificou-se uma diminuição da frequência de administração do fármaco, passando de 3 vezes por semana para 2 vezes por semana.

A necessidade de hospitalização apenas ocorreu em 2 animais. Um dos casos correspondeu a um quadro com tetraparésia. Como já referido anteriormente, os efeitos neuromusculares podem ocorrer com a administração do toceranib apesar de, até à data, não se terem encontrado explicações para o seu desenvolvimento.

É também necessário definir qual o papel dos protocolos com os inibidores das tirosina cinases se como tratamento de primeira linha, como terapia combinada ou como tratamento paliativo.

Seria interessante identificar que associações terapêuticas é que providenciam uma boa eficácia e que apresentam uma menor incidência de efeitos adversos, nomeadamente

quando se combina o toceranib com os meios terapêuticos tradicionais (cirurgia, quimioterapia e radioterapia).

Uma vez que a seleção das doses ainda é realizada de forma empírica, deve-se procurar investigar quais as doses e protocolos ideais de modo a minimizar a ocorrência de efeitos adversos.

Assim sendo, é importante que aquando da sua utilização se tenha previamente em conta o estado clínico do animal, alertando os tutores para a ocorrência de efeitos adversos.

Como um dos objetivos desta terapêutica é o de prolongar o tempo de sobrevivência dos animais, seria interessante verificar a influência da terapêutica com o toceranib no tempo de sobrevida: para isso seria necessário, por exemplo, uma amostra homogênea, com animais com os mesmos tipos de tumores, com idades semelhantes entre si, entre outros, e a existência de um grupo controlo com animais submetidos a um tipo de tratamento diferente ou sem tratamento. Parâmetros a avaliar seriam se a dose utilizada iria influenciar a sobrevivência, de modo a se tentar descobrir a “dose ideal” e se se verificaria vantagem, em termos de sobrevida, na aplicação de doses mais elevadas ( $>3\text{mg/kg}$ ).

São necessários estudos prospetivos com protocolos uniformizados com o toceranib de modo a se poder avaliar de forma consistente a sua toxicidade sistémica, para que tipo de tumores é que deve ser utilizado, se o seu uso deve apenas ser empregue na presença de mutações do KIT e qual a vantagem na presença de metástases.

## 5. Conclusão

A incidência crescente de neoplasias aliada a uma maior preocupação por parte dos tutores dos animais em oferecer os melhores cuidados durante o seu período de vida, instigou a procura por novas modalidades terapêuticas, de entre as quais os inibidores das tirosina-quinases. Este grupo de fármacos tem sido aplicado recentemente em oncologia veterinária, existindo poucos estudos e pouca informação acerca do seu modo de utilização.

Neste estudo verificou-se que a administração do toceranib ocorreu mais frequentemente em carcinomas do que em mastocitomas, referindo a bibliografia que este se encontra aprovado para o tratamento de mastocitomas mas que pelas suas características tem apresentado efeitos benéficos noutras neoplasias. A maioria dos animais em estudo apresentou metástases o que reforça a sua aplicação na presença de metastização e metade dos animais em estudo não tinha realizado tratamento prévio, tendo este fármaco sido escolhido como primeira alternativa em animais com idades superiores a 14 anos e com metástases. Relativamente ao esquema terapêutico mais utilizado verificou-se que a maioria dos animais realizou doses entre 2-3mg/kg, abaixo da Dose Máxima Tolerada, mas dentro do intervalo que está associado a eficácia terapêutica com uma menor ocorrência de efeitos adversos. Sendo fundamental em oncologia veterinária uma abordagem terapêutica multimodal, de modo a potenciar a eficácia dos fármacos utilizados em associação, permitindo uma redução da dose de cada um e reduzindo os efeitos adversos, verificou-se que, a maioria dos animais realizou este fármaco em associação, apesar de ainda existirem poucos estudos que comprovem a eficácia destas associações. Embora esteja descrito uma baixa frequência da ocorrência de efeitos adversos com este fármaco, esta terapêutica não é isenta de toxicidade tal como foi comprovado com este estudo. Verificou-se uma predominância de efeitos gastrointestinais e hematopoiéticos, apesar de não se descartar a hipótese dos efeitos observados poderem não estar associados exclusivamente ao fármaco mas sim ao tipo de tumor, estado clínico do animal e aos fármacos utilizados em associação.

## IV. Bibliografia

- André, N., Carré, M., & Pasquier, E. (2014). Metronomics: towards personalized chemotherapy, *Nature Reviews*, <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2014.89>
- Archangeli, G., Micheli, A., Arcangeli, G., Giannarelli, A., La Pasta, O., Tollis, A.,...Benassi, M. (1989). The responsiveness of bone metastases to radiotherapy: the effect of site, histology and radiation dose on pain relief. *Radiotherapy and Oncology*, 14, 95-101.
- Argyle, D.J.; Brearley, M.J.; Turek, M.M. & Roberts, L. (2008). Cancer treatment modalities. In D.J. Argyle, M.J. Brearley, M.M Turek (Eds.), *Decisions making in small animal oncology* (pp. 93-119) Iowa: Wiley-Blackwell.
- Bernabe, L., Portela, R., Nguyen, S., Kisseberth, W. C., Pennell, M., Yancey, M. F., & London, C. A. (2013). Evaluation of the adverse event profile and pharmacodynamics of toceranib phosphate administered to dogs with solid tumors at doses below the maximum tolerated dose. *BMC Veterinary Research*, 9, 1. <https://doi.org/10.1186/1746-6148-9-190>
- Biller, B.J. (2014). Metronomic Chemotherapy in Veterinary Patients w i t h Cancer Chemotherapy. *Veterinary Clinics of NA: Small Animal Practice*, 44(5), 817–829. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2014.05.003>
- Biller, B., Berg, J., Garrett, L., Ruslander, D., Wearing, R., Abbott, B., Bryan, C. (2016). 2016 AAHA Oncology Guidelines for Dogs and Cats. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 52(4), 181–204. <https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-6570>
- Biller, B.J. (2017). Cancer Immunotherapy. In S.J. Ettinger & E.C Feldman (Eds.), *Textbook of veterinary internal medicine*. (8th ed.). (pp.4970-4976). Missouri: Sauders Elsevier.
- Blackwood, L., Murphy, S., Buracco, P., De Vos, J. P., De Fornel-Thibaud, P., Hirschberger, J., Argyle, D. J. (2012). European consensus document on mast cell tumours in dogs and cats. *Veterinary and Comparative Oncology*, 10(3), 1–29. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2012.00341.x>
- Bommer, D.A., Hayes, A.M., Scase, T.J. & Gunn-Moore, D.A. (2012). Clinical features, survival times and COX-1 and COX-2 expression in cats with transitional cell carcinoma of the urinary bladder treated with meloxicam. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 14 (8), 527-53. <http://doi.org/10.1177/1098612X12442041>
- Burton, J. H., Mitchell, L., Thamm, D. H., Dow, S. W., & Biller, B. J. (2011). Low-dose cyclophosphamide selectively decreases regulatory T cells and inhibits angiogenesis in dogs with soft tissue sarcoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25(4), 920–926. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2011.0753.x>
- Cancer Research UK (2017). Cancer growth blockers. Acedido em Fev. 18, 2018, disponível em: <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/cancer-in-general/treatment/targeted-cancer-drugs/types/cancer-growth-blockers>
- Cannarile, M. A., Weisser, M., Jacob, W., Jegg, A.-M., Ries, C. H., & Rüttinger, D. (2017). Colony-stimulating factor 1 receptor (CSF1R) inhibitors in cancer therapy. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, 5(1), 53. <https://doi.org/10.1186/s40425-017-0257-y>

- Carlsten, K. S., London, C. A., Haney, S., Burnett, R., Avery, A. C., & Thamm, D. H. (2012). Multicenter Prospective Trial of Hypofractionated Radiation Treatment, Toceranib, and Prednisone for Measurable Canine Mast Cell Tumors, 26(October 2010), 1–16. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2011.00851.x>. Multicenter
- Chon, E., McCartan, L., Kubicek, L. N., & Vail, D. M. (2011). Safety evaluation of combination toceranib phosphate (Palladia®) and piroxicam in tumour-bearing dogs (excluding mast cell tumours): A phase I dose-finding study. *Veterinary and Comparative Oncology*, 10(3), 184–193. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2011.00265.x>
- Costa, R. M. (2015). C-kit as a prognostic and therapeutic marker in canine cutaneous mast cell tumours: From laboratory to clinic. *Veterinary Journal*, 205(1), 5–10. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2015.05.002>
- Couto, C. G. (2014). Oncology. In R.W. Nelson & C. G. Couto (Eds.), *Small animal internal medicine*. (5 ed.) (pp. 1126-1201). Missouri: Mosby Elsevier
- Crump, K.T. (2013). Cancer and chemotherapy. Acedido em Nov. 26, 2017, disponível em: [http://www.vspn.org/Library/Misc/VSPN\\_M02045.htm](http://www.vspn.org/Library/Misc/VSPN_M02045.htm)
- Dobson, J.M. (2010). Clinical staging and the TNM classification. In J.M. Dobson & B.D.X. Lascelles, *BSAVA manual of canine and feline oncology*. (3rd ed.). (pp. 20-29). Gloucester: British Small Animal Veterinary Association.
- Elliott, J. (2017). New drug therapies for treating cancer in dogs and cats. *In Practice*, 39(1), 2–9. <https://doi.org/10.1136/inp.j55>
- Ehrhart, N., & Culp, W. (2012). Principles of Surgical Oncology. In S. Kudnig, & B. Séguin, *Veterinary Surgical Oncology* (pp. 1-13). Oxford: Wiley-Blackwell.
- European College of Veterinary Internal Medicine of Companion Animals (2007). Preventing occupational and environmental exposure to cytotoxic drugs in veterinary medicine. Acedido em Jan. 30, 2018, disponível em: [https://www.ecvim-ca.org/images/downloads/guidelines/Guidelines\\_ECVIM\\_Hazards\\_Cytotoxic\\_drugs\\_2nd\\_version\\_July\\_2007.pdf](https://www.ecvim-ca.org/images/downloads/guidelines/Guidelines_ECVIM_Hazards_Cytotoxic_drugs_2nd_version_July_2007.pdf)
- European Medicines Agency (2013). Resumo do EPAR destinado ao público; *Palladia - Toceranib*. Acedido em Nov. 3, 2017, disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/veterinary/000150/WC500060741.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/veterinary/000150/WC500060741.pdf)
- European Medicines Agency (2014). Resumo das características do Medicamento. *Palladia – Toceranib*. Acedido em Nov. 3, 2017, disponível em: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160308134417/anx\\_134417\\_pt.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160308134417/anx_134417_pt.pdf)
- European Medicines Agency (2008). Resumo das características do Medicamento. *Masivet – Masitinib*. Acedido em Nov. 3, 2017, disponível em: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130924126624/anx\\_126624\\_pt.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130924126624/anx_126624_pt.pdf)
- Frimberger, A.E. & Moore, A.S. (2017). Principles of chemotherapy. In S.J. Ettinger & E.C. Feldman (Eds.), *Textbook of veterinary internal medicine*. (8th ed.). (pp.4930-4939). Missouri: Sauders Elsevier.

- Folkman, J. (2002). Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis. *Seminars in Oncology*, 29(6Q), asonc02906q0015. <https://doi.org/10.1053/sonc.2002.37263>
- Gardner, H., London, C., Krick, E., & Kessler, M. (2016). Targeted therapies for canine and feline cancer. *Veterinary Focus*, 26(3), 1–51.
- Gustafson, D.L. & Page, R.L. (2013). Cancer Chemotherapy. In S.J. Withrow & D.M. Vail (Eds.) *Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology*. (5th ed.). (pp. 157 - 179). Missouri: Saunders Elsevier.
- Hahn, K. A., Legendre, A. M., Shaw, N. G., Phillips, B., Ogilvie, G. K., Prescott, D. M., Hermine, O. (2010). Evaluation of 12- and 24-month survival rates after treatment with masitinib in dogs with nonresectable mast cell tumors. *American Journal of Veterinary Research*, 71(11), 1354–1361. <https://doi.org/10.2460/ajvr.71.11.1354>
- Hahn, K. a, Ogilvie, G., Oglivie, G., Rusk, T., Devauchelle, P., Leblanc, A., Hermine, O. (2008). Masitinib is safe and effective for the treatment of canine mast cell tumors. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(6), 1301–9. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2008.0190.x>
- Harper, A., & Blackwood, L. (2016). Toxicity and response in cats with neoplasia treated with toceranib phosphate. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 1098612X1664312. <https://doi.org/10.1177/1098612X16643124>
- Heading, K., Brockley, L., & Bennett, P. (2011). CCNU (lomustine) toxicity in dogs: A retrospective study (2002-07). *Australian Veterinary Journal*, 89(4), 109–116. <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.2011.00690.x>
- Holtermann, N., Kiupel, M., & Hirschberger, J. (2017). The tyrosine kinase inhibitor toceranib in feline injection site sarcoma: efficacy and side effects. *Veterinary and Comparative Oncology*, 15(2), 632–640. <https://doi.org/10.1111/vco.12207>
- Holzner, B., Kemmler, G., Sperner-Unterweger, B., Kopp, M., Dünser, M., Margreiter, R., Greil, R. (2001). Quality of life measurement in oncology--a matter of the assessment instrument? *European Journal of Cancer*, 37(18), 2349–2356. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(01\)00307-0](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(01)00307-0)
- Ishiguro, T., Kadosawa, T., Takagi, S., Kim, G., Ohsaki, T., Bosnakovski, D., Fujinaga, T. (2003). Relationship of Disease Progression and Plasma Histamine Concentrations in 11 Dogs with Mast Cell Tumors. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17(2), 194–198. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2003\)017<0194:RODPAP>2.3.CO;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2003)017<0194:RODPAP>2.3.CO;2)
- Isotani, M., Ishida, N., Tominaga, M., Tamura, K., Yagihara, H., Ochi, S., Bonkobara, M. (2008). Effect of Tyrosine Kinase Inhibition by Imatinib Mesylate on Mast Cell Tumors in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 985–988.
- Isotani, M., Tamura, K., Yagihara, H., Hikosaka, M., Ono, K., Washizu, T., & Bonkobara, M. (2006). Identification of a c-kit exon 8 internal tandem duplication in a feline mast cell tumor case and its favorable response to the tyrosine kinase inhibitor imatinib mesylate. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 114(1–2), 168–172. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2006.07.004>

- Kahn, S.A.; Mullin, C.M.; Lorimier, L.; Burgess, K.E.; Risbon, R.E.; Fred, R.M.; Drobatz, K. & Clifford, C.A. (2013). Doxorubicin and deracoxib adjuvant therapy for canine splenic hemangiosarcoma: a pilot study. *The Canadian Veterinary Journal*, 54 (3), 273-42. Acedido em Fev. 3, 2018, disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3573628/>
- Kerbel, R. S., & Kamen, B. A. (2004). The anti-angiogenic basis of metronomic chemotherapy. *Nature Reviews Cancer*, 4(6), 423–436. <https://doi.org/10.1038/nrc1369>
- Kobayashi, M., Kuroki, S., Ito, K., Yasuda, A., Sawada, H., Ono, K., Bonkobara, M. (2013). Imatinib-associated tumour response in a dog with a non-resectable gastrointestinal stromal tumour harbouring a c-kit exon 11 deletion mutation. *Veterinary Journal*, 198(1), 271–274. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2013.05.035>
- Lana, S.E. & Dobson, J.M. (2010). Principles of chemotherapy. In J.M. Dobson & B.D.X. Lascelles, *BSAVA manual of canine and feline oncology*. (3rd ed.). (pp. 60 - 79). Gloucester: British Small Animal Veterinary Association
- Lankhorst, S., Kappers, M. H. W., Van Esch, J. H. M., Danser, A. H. J., & Van Den Meiracker, A. H. (2013). Mechanism of hypertension and proteinuria during angiogenesis inhibition: Evolving role of endothelin-1. *Journal of Hypertension*, 31(3), 444–454. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32835c1d1b>
- LaRue, S.M. & Gordon, I.K. (2013). Radiation Therapy. In S.J. Withrow & D.M. Vail (Eds.) *Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology*. (5th ed.). (pp. 180 – 197). Missouri: Saunders Elsevier.
- Lennartsson, J., & Ronnstrand, L. (2012). Stem Cell Factor Receptor/c-Kit: From Basic Science to Clinical Implications. *Physiological Reviews*, 92(4), 1619–1649. <https://doi.org/10.1152/physrev.00046.2011>
- Liao, A. T., Chien, M. B., Shenoy, N., Mendel, D. B., McMahon, G., Cherrington, J. M., & London, C. A. (2002). Inhibition of constitutively active forms of mutant kit by multitargeted indolinone tyrosine kinase inhibitors. *Blood*, 100(2), 585–593. <https://doi.org/10.1182/blood-2001-12-0350>
- London, C. A. (2009). Tyrosine Kinase Inhibitors in Veterinary Medicine. *Topics in Companion Animal Medicine*, 24(3), 106–112. <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2009.02.002>
- London, C. A. (2013). Kinase dysfunction and kinase inhibitors. *Veterinary Dermatology*, 24(1). <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2012.01081.x>
- London, C. A. (2014). Small molecule inhibitors in veterinary oncology practice. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 44(5), 893–908. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2014.06.001>
- London, C. A., Gardner, H. L., Mathie, T., Stingle, N., Portela, R., Pennell, M. L., Post, G. (2015). Impact of toceranib/piroxicam/cyclophosphamide maintenance therapy on outcome of dogs with appendicular osteosarcoma following amputation and carboplatin chemotherapy: A multi-institutional study. *PLoS ONE*, 10(4), 1–17. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124889>
- London, C. A., Malpas, P. B., Wood-Follis, S. L., Boucher, J. F., Rusk, A. W., Rosenberg, M. P., Michels, G. M. (2009). Multi-center, placebo-controlled, double-blind, randomized study of oral toceranib phosphate (SU11654), a receptor tyrosine kinase inhibitor, for

- the treatment of dogs with recurrent (either local or distant) mast cell tumor following surgical excision. *Clinical Cancer Research*, 15(11), 3856–3865. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-1860>
- London, C. A., Hannah, A. L., Zadovoskaya, R., Malignancies, S., Chien, M. B., Kolliakakis, C., Cherrington, J. M. (2003). Phase I Dose-Escalating Study of SU11654 , a Small Molecule Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor , in Dogs with Spontaneous Malignancies , Phase I Dose-Escalating Study of SU11654 , a Small Molecule Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor , in Dogs with, 9(July), 2755–2768.
- London, C. A., Mathie, T., Stingle, N., Clifford, C., Haney, S., Klein, M. K., Gillings, S. (2011). Preliminary evidence for biologic activity of toceranib phosphate (Palladia®) in solid tumours. *Veterinary and Comparative Oncology*, 10(3), 194–205. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2011.00275.x>
- Mellanby, R. (2010). Paraneoplastic syndromes. In J.M. Dobson & B.D.X. Lascelles , BSAVA manual of canine and feline oncology. (3rd ed.). (pp. 20-29). Gloucester: British Small Animal Veterinary Association.
- Mitchell, L., Thamm, D. H., & Biller, B. J. (2012). Clinical and Immunomodulatory Effects of Toceranib Combined with Low-Dose Cyclophosphamide in Dogs with Cancer. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26(2), 355–362. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2011.00883.x>
- Mutsaers, A. J. (2009). Metronomic Chemotherapy. *Topics in Companion Animal Medicine*, 24(3), 137–143. <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2009.03.004>
- National Cancer Institute (2017). Targeted Therapy to Treat Cancer. Acedido em Nov. 3, 2017, disponível em: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/targeted-therapies>
- North, S. & Banks. T. (Eds.).(2009). *Introduction to Small Animal Oncology*. London: Saunders Elsevier.
- Nguyen, S. M., Thamm, D. H., Vail, D. M., & London, C. A. (2015). Response evaluation criteria for solid tumours in dogs (v1.0): A Veterinary Cooperative Oncology Group (VCOG) consensus document. *Veterinary and Comparative Oncology*, 13(3), 176–183. <https://doi.org/10.1111/vco.12032>
- Olmsted, G. A., Farrelly, J., Post, G. S., & Smith, J. (2016). Tolerability of toceranib phosphate (Palladia) when used in conjunction with other therapies in 35 cats with feline oral squamous cell carcinoma: 2009–2013. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 1098612X1663811. <https://doi.org/10.1177/1098612X16638118>
- Osborne, C.A. (2007). Treating Cancer in Geriatric Pets. In A. Villalobos & L. Kaplan (Eds.), *Canine and feline geriatric oncology*. Iowa: Blackwell Publishing.
- Osoba, D. (2011). Health-related quality of life and cancer clinical trials. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 3(2), 57–71. <https://doi.org/10.1177/1758834010395342>
- Page, R.L. (2001). Palliative Care in Companion Animals Oncology. Acedido Fev 8, 2018 disponível em: <https://www.vin.com/apputil/content/defaultadv1.aspx?pId=8708&meta=generic&catId=18070&id=3843825&ind=204&objTypeID=17>



- Pallotti, M. C., Pantaleo, M. A., Nannini, M., Centofanti, F., Fabbri, B., Montanari, M., Prandini, R. (2012). Development of a nephrotic syndrome in a patient with gastrointestinal stromal tumor during a long-time treatment with sunitinib. *Case Reports in Oncology*, 5(3), 651–656. <https://doi.org/10.1159/000345946>
- Palmer, N. (2015). Pain Management in Cancer Patients. European Society of Veterinary Oncology, (23). United Kingdom: Nightingale Press Ltd.
- Palminha, J. I. M. (2010). Segurança de fármacos citotóxicos em medicina veterinária versus medicina humana. Dissertação de Mestrado integrado em Medicina Veterinária. Lisboa: Faculdade de Medicina Veterinária – Universidade Técnica de Lisboa
- Pasquier, E., Kavallaris, M., & André, N. (2010). REvIEWS Metronomic chemotherapy : new rationale for new directions, 7(august), 455–465. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2010.82>
- Pérez, M. L., Culver, S., Owen, J. L., Dunbar, M., Kow, K., Breen, M., to Rowan Milner, C. J. (2013). Partial cytogenetic response with toceranib and prednisone treatment in a young dog with chronic monocytic leukemia. *Anti-Cancer Drugs Wolters Kluwer Health Anti-Cancer Drugs*, 24(24), 1098–1103. <https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000000018>
- Polton, G. (2014). Novel drug approaches in veterinary cancer therapy. *Veterinary Ireland Journal*, 4(1), 27–32.
- Ramsey, I. (Ed.). (2014). *BSAVA small animal formulary*. (8th ed.). Gloucester: British Small Animal Veterinary Association.
- Rippy, S. B., Gardner, H. L., Nguyen, S. M., Warry, E. E., Portela, R. A., Drost, W. T., London, C. A. (2016). A pilot study of toceranib/vinblastine therapy for canine transitional cell carcinoma. *BMC Veterinary Research*, 12(1), 257. <https://doi.org/10.1186/s12917-016-0882-6>
- Robat, C., London, C., Bunting, L., McCartan, L., Stingle, N., Selting, K., Vail, D. M. (2012). Safety evaluation of combination vinblastine and toceranib phosphate (Palladia®) in dogs: A phase I dose-finding study. *Veterinary and Comparative Oncology*, 10(3), 174–183. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2011.00261.x>
- Scase, T.J. & Dobson, J.M.(2010). How to make a diagnosis. In J.M Dobson & B.D.X. Lascelles (Eds), *BSAVA manual of canine and feline oncology* .(3rd ed.). (pp. 6-19). Gloucester: British Small Animal Veterinary Association.
- Scharovsky, O. G., Mainetti, L. E., & Rozados, V. R. (2009). Metronomic chemotherapy: Changing the paradigm that more is better. *Current Oncology*, 16(2), 7–15. <https://doi.org/10.3747/co.v16i2.420>
- Shchemelinin, I., Šefc, L., & Nečas, E. (2006). Protein kinases, their function and implication in cancer and other diseases. *Folia Biologica*, 52(3), 81–101. <https://doi.org/CAN0010>
- Smith, A. N., Klahn, S., Phillips, B., Parshley, L., Bennett, P., Flory, A., & Calderon, R. (2018). ACVIM small animal consensus statement on safe use of cytotoxic chemotherapeutics in veterinary practice. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, (January), 1–10. <https://doi.org/10.1111/jvim.15077>
- Spugnini, E.P., Crispi, S., Scarabello, A., Caruso, G., Citro, G. & Baldi, A. (2008). Piroxicam and intracavitary platinum-based chemotherapy for the treatment of advanced

- mesothelioma in pets: preliminar observations. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 27: 6, doi: 10.1186/1756-9966-27-6. Acedido em Jan. 20, 2018, disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2438333/>
- Takahashi, T., Kadosawa, T., Nagase, M., Matsunaga, S., Mochizuki, M., Nishimura, R., & Sasaki, N. (2000). Visceral mast cell tumors in dogs: 10 cases (1982-1997). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 216(2), 222–226. <https://doi.org/10.2460/javma.2000.216.222>
- Tjostheim, S. S., Stepien, R. L., Markovic, L. E., & Stein, T. J. (2016). Effects of Toceranib Phosphate on Systolic Blood Pressure and Proteinuria in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(4), 951–957. <https://doi.org/10.1111/jvim.13951>
- Trumpatori, B.J. & Lascelles, (2010); Relief of chronic cancer pain. In J.M. Dobson & B.D.X. Lascelles, *BSAVA manual of canine and feline oncology*. (3rd ed.). (pp. 121-123) Gloucester: British Small Animal Veterinary Association.
- Vail, D. M. (2009). Supporting the Veterinary Cancer Patient on Chemotherapy: Neutropenia and Gastrointestinal Toxicity. *Topics in Companion Animal Medicine*, 24(3), 122–129. <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2009.02.004>
- Vail, D. M., Michels, G. M., Khanna, C., Selting, K. A., & London, C. A. (2010). Response evaluation criteria for peripheral nodal lymphoma in dogs (v1.0)-a veterinary cooperative oncology group (VCOG) consensus document. *Veterinary and Comparative Oncology*, 8(1), 28–37. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2009.00200.x>
- Veterinary cooperative oncology group (2011) common terminology criteria for adverse events (VCOG-CTCAE) following chemotherapy or biological antineoplastic therapy in dogs and cats v1.1. *Veterinary and Comparative Oncology*, 14(4), 417–446. <https://doi.org/10.1111/vco.283>
- Vos, J., Ramos Vega, S., Noorman, E., & De Vos, P. (2011). Primary frontal sinus squamous cell carcinoma in three dogs treated with piroxicam combined with carboplatin or toceranib. *Veterinary and Comparative Oncology*, 10(3), 206–213. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2011.00292.x>
- Withrow, S.J. Vail, D.M. & Page, R.L. (2013). Why worry about cancer in pets?. In S.J. Withrow & D.M. Vail (Eds.) *Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology*. (5th ed.). (pp.XV). Missouri: Saunders Elsevier.
- Woods, J.P. (2010) Palliative care for the cancer patient. In C.J. Henry & M.L. Higginbotham (Eds). *Cancer management in Small Animal Practice*. (pp.183-185). Missouri: Saunders Elsevier.
- Zavodovskaya, R., Liao, A. T., Jones, C. L. R., Yip, B., Chien, M. B., Moore, P. F., & London, C. A. (2006). Evaluation of dysregulation of the receptor tyrosine kinases Kit, Flt3, and Met in histiocytic sarcomas of dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 67(4), 633–641. <https://doi.org/10.2460/ajvr.67.4.633>
- Zhang, J., Yang, P. L., & Gray, N. S. (2009). Targeting cancer with small molecule kinase inhibitors. *Nature Reviews Cancer*, 9(1), 28–39. <https://doi.org/10.1038/nrc2559>
- Zwick, E., Bange, J., & Ullrich, A. (2002). Receptor tyrosine kinases as targets for anticancer drugs. *Trends in Molecular Medicine*, 8(1), 17–23. [https://doi.org/10.1016/S1471-4914\(01\)02217-1](https://doi.org/10.1016/S1471-4914(01)02217-1)

## V. Anexos

### Anexo 1 – Tabela com as medidas a instituir tendo por base os sinais clínicos apresentados pelo animal durante a terapêutica com o toceranib (EMA, 2014)

| Ajuste na dose com base nos sinais clínicos / Patologia  |  |
|--|--|
| Sinais Clínicos  | Medidas  |
| <b>Anorexia</b>  |  |
| <50% de ingestão de comida $\geq 2$ dias   | Descontinuar o tratamento, alterar a dieta $\pm$ tratamento de suporte até que se verifique um aumento do apetite e, depois reduzir a dose em 0,5 mg/kg  |
| <b>Diarreia</b>  |  |
| <4 dejetões líquidas/dia em menos de 2 dias ou fezes moles   | Manter a dose e instituir tratamento de suporte  |
| >4 dejetões líquidas/dia ou $\geq 2$ dias  | Descontinuar o tratamento até que se formem fezes sólidas e instituir tratamento médico de suporte, depois reduzir a dose em 0,5 mg/kg   |
| <b>Hemorragia Gastrointestinal</b>   |  |
| Presença de sangue não digerido, fezes escuras por >2 dias ou hemorragia franca ou coágulos de sangue nas fezes  | Descontinuar o tratamento e instituir tratamento de suporte até resolução de todos os sinais clínicos de hemorragia, depois reduzir a dose em 0,5 mg/kg  |
| <b>Hipoalbuminemia (albumina)</b>  |  |
| Albumina <1.5 g/dl   | Descontinuar o tratamento até que o valor da albumina seja >1,5 g/dl e normalização dos sinais clínicos, depois reduzir a dose em 0,5 mg/kg  |
| <b>Neutropenia (contagem de neutrófilos)</b>   |  |
| >1000/ $\mu$ l   | Manter a dose  |
| $\leq 1000$ / $\mu$ l ou febre neutropénica ou infeção   | Descontinuar o tratamento até atingir valores >1000/ $\mu$ l e normalização dos sinais clínicos, depois reduzir a dose em 0,5 mg/kg  |
| <b>Anemia (hematócrito)</b>  |  |
| >26%   | Manter a dose  |
| $\leq 26\%$  | Descontinuar o tratamento até que o hematócrito seja >26%, depois reduzir a dose em 0,5 mg/kg  |
| <b>Toxicidade Hepática (ALT, AST)</b>  |  |
| >1x – 3x limite superior do normal   | Manter a dose; se estiverem a ser utilizados, descontinuar o tratamento com medicamentos que sejam hepatotóxicos.  |
| >3x limite superior do normal  | Descontinuar o tratamento até atingir valores $\leq 3x$ o limite superior do normal, se estiverem a ser utilizados, descontinuar o tratamento com medicamentos que sejam hepatotóxicos, depois reduzir a dose em 0,5 mg/kg |
| <b>Toxicidade Renal (creatinina)</b>   |  |
| <1,25x limite superior do normal   | Manter a dose  |
| $\geq 1,25x$ limite superior do normal   | Descontinuar o tratamento até atingir valores <1,25x o limite superior do normal, depois reduzir a dose em 0,5 mg/kg   |
| <b>Anemia, azotemia, hipoalbuminemia e hiperfosfatemia concomitantes</b>   |  |
| Descontinuar o tratamento durante 1 ou 2 semanas até melhoria dos parâmetros e até que os valores de albumina >2,5 g/dl, depois reduzir a dose em 0,5 mg/kg. |  |

A redução da dose em 0,5 mg/kg corresponde a uma redução de 3,25 mg/kg para 2,75 mg/kg ou de 2,75 mg/kg para 2,25 mg/kg. A dose não deve ser <2,2 mg/kg